

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N° 412

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Adrien GRIGAUT

Pharmacien de 1^{re} Classe

Ancien interne en Pharmacie des Hôpitaux

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine.

Travail des Services et Laboratoires du Professeur A. Chauffard
à l'Hôpital Cochin et à la Clinique de l'Hôpital Saint-Antoine.

LE CYCLE

DE LA

CHOLESTÉRINÉMIE

Président : M. CHAUFFARD Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN PROFESSEURS

Anatomie.	M. LANDOUZY
Physiologie.	MM.
Physique médicale.	NICOLAS
Chimie organique et Chimie générale.	CH. RICHTER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	WEISS
Pathologie et Thérapeutique générales.	DESGREZ
Pathologie médicale.	BLANCHARD
Pathologie chirurgicale.	ACHARD
Anatomie pathologique.	{ WIDAL
Histologie.	{ TEISSIER
Opérations et appareils.	LEJARS
Pharmacologie et matière médicale.	PIERRE M - RIE
Thérapeutique.	PRENANT
Hygiène.	N.
Médecine légale.	POUCHET
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MARFAN
Pathologie expérimentale et comparée.	CHANTEMESSE
	THOINOT
	LETULLE
	ROGER
	{ CHAUFFARD
Clinique médicale.	{ GILBERT
	{ DEBOVE
	{ LANDOUZY
	{ HUTINEL
Maladies des enfants.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GILBERT BALLEST
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.	DEJERINE
	{ DELBET
Clinique chirurgicale.	{ QUENU
	{ RECLUS
	{ HARTMANN
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	{ BAR
Clinique d'accouchements.	{ PINARD
	{ RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique.	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.	KIRMISSON
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
BALTHAZARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LERI	RETTERER
BRANCA	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (A.)	GUILLEIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECENE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Faible témoignage de ma
profonde reconnaissance.*

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. CHAUFFARD

Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

A. M. LE PROFESSEUR GRIMBERT

Professeur de chimie biologique à l'École supérieure de Pharmacie,
Pharmacien en chef des Hôpitaux,
Directeur de la Pharmacie centrale des Hôpitaux.

A. M. H. COUSIN

Chef des travaux pratiques à l'École supérieure de Pharmacie,
Pharmacien en chef de l'Hôpital Cochin.

INTRODUCTION

La cholestérine est un corps dont le rôle biologique semble grandir chaque jour. Les découvertes de ces dernières années nous ont montré la part importante qui lui est réservée dans la défense de l'organisme et son rôle antitoxique et antihémolytique est aujourd'hui bien établi.

Son activité dans la substance même des cellules nè paraît pas moins considérable. Malgré le peu de documents que nous possédons encore sur ce sujet, il est permis de penser que ce corps dont on note la présence dans toute cellule vivante et qui contribue d'une manière prépondérante à la constitution du tissu nerveux, remplit une fonction primordiale dans l'élaboration des différents phénomènes vitaux.

Devant cette importance biologique, l'opinion de nombre d'auteurs qui font dériver exclusivement de l'alimentation la cholestérine de l'organisme, se tient péniblement. Il semble difficile d'admettre en effet que la présence dans le corps d'une substance possédant un rôle biologique aussi élevé soit laissée aux hasards de l'alimentation. Pensant au contraire qu'il doit exister

dans l'organisme des centres formateurs et régulateurs de la cholestérine, nous nous sommes attachés avec MM. le professeur Chauffard et Guy Laroche à la poursuite de cette intéressante question.

Ce travail est divisé en trois parties :

La première partie contient l'exposé technique et critique de la méthode de dosage de la cholestérine que nous avons instituée.

La seconde partie est réservée aux recherches cliniques et expérimentales que nous avons entreprises sur la cholestérine du sérum.

Dans la troisième partie, est décrite notre théorie sur l'origine et la destinée de la cholestérine de l'organisme. Nous exposerons les faits par lesquels nous soutenons *l'origine surrénale de la cholestérine du sérum et son élimination hépatique après transformation en acide cholalique.*

PREMIÈRE PARTIE

**LE DOSAGE DE LA CHOLESTÉRINE
DANS LE SANG**

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DU DOSAGE DE LA CHOLESTÉRINE DANS LE SANG

Le dosage de la cholestérine dans le sang a passé par trois étapes pour aboutir aux méthodes rigoureuses modernes. Successivement ont été réglés pendant ces trois périodes : l'existence de la cholestérine en tant qu'élément constant du sang, son extraction totale et enfin son dosage rigoureux.

Dans une première période, les auteurs cherchèrent avant tout à démontrer la présence constante de la cholestérine dans le sang : Denis dit avoir trouvé de la « cholestérine dans quelques espèces de cette humeur », mais c'est à Boudet que revient l'honneur d'avoir montré l'existence normale de la cholestérine dans ce liquide (1833). Boudet décrivit une seconde substance qu'il retira également du sang : la séroline, dont il montra la parenté chimique avec la cholestérine et qui n'était autre que de la cholestérine encore éthérifiée.

Becquerel et Rodier (1844) tentèrent les premiers dosages de cholestérine dans le sang, en se basant sur la technique indiquée par Boudet, c'est-à-dire en faisant porter le dosage sur le sang préalablement épuisé à l'eau bouillante. Les chiffres qu'ils trouvèrent ainsi sont très faibles : 0 gr. 09 à 0 gr. 10 de cholestérine et 0 gr. 020 à 0 gr. 025 de séroline par litre de sang normal.

En 1862, Flint publie la technique qu'il a utilisée dans ses recherches. Il agite à plusieurs reprises avec de l'éther le sérum préalablement desséché. L'éther est ensuite évaporé et le résidu repris par l'alcool chaud est saponifié. On dilue dans l'eau, on jette le mélange aqueux sur un filtre afin de séparer la cholestérine qui s'est précipitée. On dissout le précipité dans l'éther, on le fait cristalliser dans l'alcool et on pèse la cholestérine.

Hoppe-Seyler opère l'extraction en agitant directement le sang avec plusieurs fois son volume d'éther. Il termine en reprenant par l'eau le résidu de l'évaporation de l'éther, en agitant ce liquide aqueux avec du nouvel éther et en pesant le résidu de cette dernière extraction éthérée.

Toutes ces méthodes pèchent par l'imprécision et l'insuffisance du mode d'extraction. Dans le but d'en parfaire la technique, différents auteurs préconisent l'emploi d'appareils spéciaux permettant une extraction méthodique et continue. Zulkowski décrit un de ces appareils que Soxhlet modifie quelques années plus tard pour lui donner la forme qu'il a gardée jusqu'à nos jours.

Mais le règne de l'appareil Soxhlet devait être de

courte durée, et l'on s'aperçut rapidement que, quoique présentant un réel progrès sur les procédés antérieurs, cette technique était encore loin de réaliser l'extraction complète.

Pflüger (1892) donne le premier coup à la méthode de Soxhlet. Il montre que la poudre de tissu desséché épuisée avec toutes les précautions requises pendant un mois dans un appareil Soxhlet, conserve encore une certaine quantité de matières grasses, et qu'une nouvelle extraction donne à nouveau un résidu.

Successivement, dans le laboratoire de Pflüger, Arquintsky, Dormeyer, Schulz viennent par des procédés différents confirmer les dires de leur maître et apportent sur l'impossibilité d'un épuisement complet des tissus desséchés, traités directement par l'éther, des preuves que l'on peut déjà considérer comme définitives.

Pour remédier à l'insuffisance du Soxhlet, Dormeyer propose de faire digérer par la pepsine et l'acide chlorhydrique la poudre d'organe préalablement épuisée à l'éther et de procéder ensuite à une seconde extraction éthérée.

Rosenfeld arrive au même résultat en extrayant par l'alcool les tissus desséchés et complétant ensuite l'épuisement au moyen du chloroforme.

Les indications précieuses données par les deux auteurs précédents sont mises à profit dans les procédés ultérieurs de Bogdanow, Frank, Merking, Schlesinger, Sasaki.

Liebermann-Szekely proposent ensuite la première méthode par saponification directe des tissus. Ils pro-

cèdent ainsi à l'extraction éthérée sur le tissu préalablement mis à bouillir avec un alcali. C'est sur un procédé semblable que sont basées la méthode de Kumagawa-Suto pour le dosage des acides gras et des substances insaponifiables et notre méthode pondérale pour le dosage de la cholestérine.

Cette longue série de recherches se trouve complétée et synthétisée par le magnifique travail de Kumagawa-Suto.

Si, d'après les travaux antérieurs, on doutait encore de l'insuffisance de l'extraction éthérée au Soxhlet, ces doutes seraient entièrement dissipés par l'œuvre de ces auteurs. Kumagawa et Suto montrent que les procédés plus récents, bien que supérieurs à l'épuisement éthéré direct, n'atteignent pas encore l'extraction parfaite.

Passant en revue les différents liquides au point de vue de leur pouvoir extractif, ils établissent nettement que *parmi les agents d'épuisement, l'alcool fort employé à chaud est seul capable de fournir directement l'extraction complète.*

Comparant le pouvoir extractif de l'alcool chaud au pouvoir extractif des autres liquides employés dans les mêmes conditions, ils arrivent aux conclusions suivantes :

Alcool absolu	100 o/o
Alcool méthylique	99 o/o
Éther acétique	77 o/o
Chloroforme	72 o/o
Acétone	62 o/o
Benzine	53 o/o
Éther absolu	46 o/o
Éther de pétrole	45 o/o

La saponification directe des tissus suivie de l'agitation étherée en milieu acide constitue également, d'après leurs recherches, un excellent moyen d'extraction, et c'est à lui qu'ils donnent la préférence dans leur procédé de dosage des graisses et des substances insaponifiables. Ce procédé est considéré avec juste raison comme un des plus parfaits pour le dosage des acides gras supérieurs obtenus par la décomposition des graisses et des lipoïdes saponifiables.

Les travaux précédents avaient réglé la question de l'extraction totale des graisses et des substances insaponifiables de l'organisme. Il restait à fixer les conditions les plus avantageuses pour isoler la cholestérine à l'état de pureté.

Windaus propose de mettre à profit la propriété qu'il a découverte à la digitonine de se combiner à la cholestérine pour former un complexe très peu soluble dans l'alcool à 95° froid. Les éthers de la cholestérine ne peuvent donner cette combinaison qu'après saponification, ce qui permet de doser séparément la cholestérine libre et la cholestérine étherifiée. Windaus procède encore à l'extraction étherée au moyen de l'appareil Soxhlet et sa méthode n'a pu donner de résultats exacts qu'entre les mains des auteurs qui l'ont fait précéder d'une extraction rigoureuse.

Mayer et Schaeffer n'emploient le procédé de Windaus qu'après extraction selon la méthode de Kumagawa et Suto; Klinkert opère de même après épuisement du sérum selon notre méthode, et il montre

que les résultats obtenus sont les mêmes que ceux fournis par l'application intégrale de notre méthode. Grimbert, Laudat et Weill pratiquent le dosage à la digitonine sur le résidu de l'épuisement à l'alcool chaud repris par l'éther anhydre.

Gérard propose de purifier la cholestérine en l'engageant dans une combinaison avec l'anhydride benzoïque à peu près insoluble dans l'alcool froid. Mais en persistant à employer l'extraction au Soxhlet, il commet des erreurs considérables. C'est ainsi que les chiffres qu'il obtient dans le sérum sanguin sont 3 à 4 fois plus faibles que les nôtres : 0 gr. 45 et 0 gr. 53 au lieu de 1 gr. 40 à 1 gr. 80. L'auteur a d'ailleurs abandonné sa méthode après la publication de nos recherches.

Grimbert et Laudat ont décrit récemment une méthode excellente pour doser dans une même prise d'essai les graisses, les phosphatides, la cholestérine libre et la cholestérine éthérifiée. Elle donne au point de vue de la cholestérine les mêmes chiffres que la nôtre.

Considérations générales sur l'extraction de la cholestérine.

Combinaison de la cholestérine avec les albumines dans le sérum sanguin et nécessité de détruire les « protéo-cholestérides » avant de procéder à l'extraction. — L'insuffisance des méthodes basées sur l'emploi direct de l'éther pour l'épuisement du sérum sanguin est un fait suffisamment démontré de par les travaux antérieurs.

Nous avons voulu cependant vérifier encore une fois ce fait pour le cas particulier de la cholestérine, en prenant pour base la méthode pondérale de dosage que nous décrirons bientôt. Ces recherches, qu'il serait inutile de reproduire tout au long nous permettent de dire que :

1° *Le sérum sanguin agité directement avec l'éther ne lui cède jamais que de faibles quantités de cholestérine, lorsque l'agitation a été prolongée et l'extraction répétée à plusieurs reprises.*

EXEMPLE. — 40 centimètres cubes d'un sérum titrant 1 gr. 68 de cholestérine par litre, ont été vigoureusement agités avec 60 centimètres cubes d'éther. Cette opération a été renouvelée à 3 reprises, après repos et décantation chaque fois de la couche éthérée. On n'a pu retirer ainsi qu'une quantité minime de cholestérine correspondant à 0 gr. 085 par litre de sérum. Le surplus a été retrouvé dans le sérum traité ultérieurement par notre méthode pondérale.

2° *Le sérum sanguin desséché et épuisé à l'éther dans un appareil Soxhlet ne cède jamais qu'une partie de sa cholestérine même lorsque l'épuisement a été poursuivi pendant plusieurs jours ou même plusieurs semaines.*

EXEMPLE — 40 centimètres cubes d'un sérum titrant 1 gr. 78 de cholestérine par litre sont desséchés et introduits après fine pulvérisation dans un appareil Soxhlet. L'épuisement poursuivi pendant 8 jours consécutifs n'a fourni qu'une quantité de cholestérine correspondant à 0 gr. 58 par

litre. Le reste de la cholestérine a été retrouvé dans la poudre de sérum traitée ultérieurement par notre méthode pondérale.

La cholestérine existe donc dans le sérum sanguin sous un état spécial, grâce auquel elle échappe à l'action dissolvante d'éther, et que la simple dessiccation est incapable de modifier entièrement.

Cet état est modifié au contraire, et la cholestérine peut passer intégralement en solution dans l'éther lorsqu'on fait agir sur le sérum une cause capable de détruire l'intégrité des substances albuminoïdes, telle que la digestion pepsique, l'hydrolyse par les acides ou les alcalis ou comme nous le montrerons plus loin la simple addition d'alcool ou d'acétone.

Ce sont ces considérations qui nous ont conduit à penser que la cholestérine existe en majeure partie dans le sérum sanguin sous forme de combinaisons complexes avec les albumines pour lesquelles nous avons proposé le terme de *protéo cholestérides*.

L'insolubilité dans l'éther de ces combinaisons fait qu'il est de toute nécessité d'assurer leur décomposition complète avant de procéder à l'extraction étherée.

Dans la méthode que nous allons exposer, le dédoublement des protéo cholestérides est obtenu d'une manière différente selon qu'il s'agit du procédé pondéral ou du procédé colorimétrique.

Dans le procédé pondéral, la saponification intense pratiquée directement sur le sérum assure en même temps l'hydrolyse des combinaisons protéo cholestérides.

En agitant ensuite avec de l'éther le liquide encore tiède, on obtient l'extraction intégrale de la cholestérine du sérum.

Dans le procédé colorimétrique la simple addition en proportions convenables d'alcool au sérum assure, comme nous allons le voir, la décomposition de la totalité des combinaisons protéo cholestérides, et consécutivement le passage intégral de la cholestérine du sérum dans l'éther.

CHAPITRE II

MÉTHODE DE DOSAGE DE LA CHOLESTÉRINE DANS LE SÉRUM ET DANS LES TISSUS

I. — Procédé pondéral.

Technique. — Dans un ballon de 250 centimètres cubes, on place 20 centimètres cubes de sérum sanguin, 20 centimètres cubes de lessive de soude à 36° Baumé (400 grammes de NaOH par litre), et on porte le tout à l'autoclave à 110° pendant une heure.

Dans le cas des tissus, on mélange 5 à 10 grammes de tissu frais avec 40 centimètres cubes de lessive de soude diluée au demi, de manière à reproduire les conditions précédentes.

Le liquide sortant du bain-marie est introduit dans une ampoule à décantation et agité lorsqu'il est encore chaud (40-45°) avec 60 centimètres cubes d'éther; dix secousses successives suffisent. Lorsque les liquides se sont séparés, on soutire entièrement la couche aqueuse inférieure dans le ballon de 250 centimètres cubes et, après l'avoir ramenée à la température de 40-45°, on procède à une seconde extraction de la même manière que précédemment.

Les liqueurs éthérées, évaporées dans une capsule en

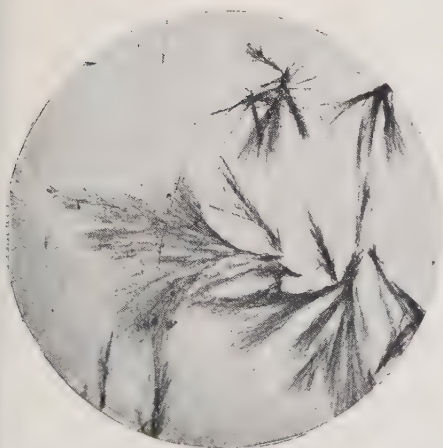
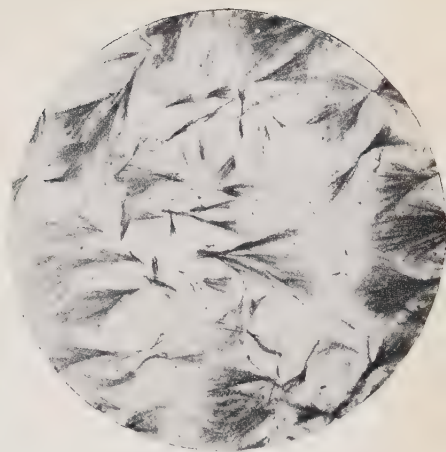
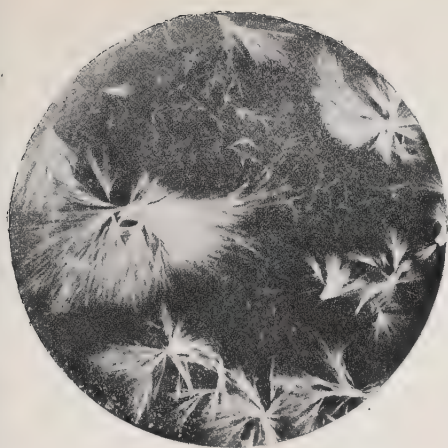


Fig 1. — Cristaux de cholestérine vus à différents grossissements,
(Méthode de GRIGAUT).

porcelaine laissent un résidu formé par la totalité de la cholestérine à laquelle se mêlent quelques impuretés. Afin de les éloigner, le résidu est dissous dans 50 centimètres cubes d'alcool à 95°, additionnés de 1 centimètre cube de soude alcoolique à 1 p. 100. On évapore le mélange au bain-marie, on porte à l'étuve à 100° pendant une demi-heure, puis on épuise le résidu à l'éther de pétrole que l'on verse dans la capsule encore chaude.

Par le repos, la masse des impuretés se dépose, laissant une liqueur éthérée limpide que l'on filtre sur amiante. On lave soigneusement la capsule et l'entonnoir à l'éther de pétrole et on abandonne les solutions éthérées réunies à l'évaporation spontanée dans un petit cristalliseur taré. La cholestérine se sépare à l'état de pureté sous forme de longues aiguilles blanches et soyeuses (fig. 1). Il reste à procéder à la pesée après dessiccation du produit à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant.

La pureté du résidu final est contrôlée par le fait qu'il présente les constantes physiques de la cholestérine, à savoir :

Point de fusion : 145-148°

$[\alpha]_D = -36^{\circ}.61 + 0,249 p.$ en solution chloroformique.

Cette méthode donne le chiffre de la cholestérine totale exprimée en cholestérine libre sans rien présumer de l'état libre ou de combinaison initial.

Chez l'homme sain, dans les conditions normales d'alimentation, le taux de la cholestérine est généralement compris entre les chiffres de 1 gr. 40 et 1 gr. 90 par litre, et on peut considérer 1 gr. 60, comme chiffre moyen normal de la cholestérinémie.

Discussion

Extraction. — Une objection a été formulée à ce sujet par Iscovesco qui prétendait que, malgré la saponification préalable, l'épuisement total ne pouvait être obtenu, une certaine quantité de cholestérine restant combinée aux savons sous forme de *complexe indécomposable par l'éther*.

Nous avons démontré que cette opinion n'était pas fondée, car le sérum saponifié selon la présente méthode cédait la totalité de sa cholestérine à l'éther. L'expérience peut être faite au moyen de l'appareil de Katz (1) à épuisement continu pour liquides plus légers que l'eau. Le liquide saponifié introduit dans cet appareil et épuisé pendant 48 heures ne cède plus trace de cholestérine à l'éther, *même après acidification* et la réaction de Liebermann elle-même pratiquée sur le résidu est toujours absolument négative.

Il en est de même dans la présente méthode où malgré le mode d'épuisement plus simple, l'extraction absolue est encore pratiquement réalisée. En effet, le liquide saponifié et épuisé comme il est indiqué, traité ensuite pendant 48 heures à l'appareil de Katz, ne cède plus à l'éther que des quantités extrêmement minimes de cholestérine évaluables à quelques centièmes de milligramme par l'intermédiaire de la réaction de Liebermann.

Dosage. — L'extraction complète étant résolue, ce procédé ne fournira le chiffre rigoureux de la cholestérine.

(1) Appareil du D^r Katz, in POULENC, *Nouveautés chimiques*, 1905.

térine que si la détermination pondérale porte sur un produit pur. Gérard, se basant sur les résultats de sa méthode, avait avancé que les chiffres 3 fois plus élevés fournis par le présent procédé étaient dus à des *impuretés qui se mêlaient au résidu final de cholestérine*. Nous avons vu précédemment que l'explication de ces écarts réside en réalité dans une question d'extraction. Dans la méthode que nous indiquons, grâce à la saponification pratiquée directement sur le sérum, les combinaisons protéïques de la cholestérine sont détruites et l'épuisement intégral est par cela même devenu possible. Dans la méthode de Gérard, au contraire, l'épuisement au Soxhlet laisse échapper les 2/3 de la cholestérine qui restent fixés aux albumines et que l'on peut retrouver facilement dans le résidu provenant de sa méthode traité par notre méthode de saponification directe.

Ces débats ont été portés devant la Société Médicale des hôpitaux, et une Commission spéciale est venue par le jugement suivant confirmer la pureté du résidu isolé et pesé à la fin des manipulations de notre méthode.

Rapport présenté à la Société médicale des hôpitaux au nom d'une Commission composée de MM. Pouchet, Marcel Labbé, Legendre, Grimbert et Meillière rapporteur. — « Vous nous avez chargés d'étudier la méthode de dosage de la cholestérine dans le sérum publiée par M. Grigaut, et de voir en particulier si la cholestérine ainsi isolée est dans un état de pureté permettant le contrôle de ses constantes physiques.

Nous devons également vérifier si la quantité de cholestérine isolée par ce procédé atteint bien les taux

obtenus dans le laboratoire de M. le Professeur Chauffard, tant chez les sujets sains que chez les sujets atteints des diverses affections auxquelles correspondent des états d'hyper et d'hypo-cholestérinémie.

Nous avons prié M. Grigaut de répéter devant nous les diverses phases du dosage de la cholestérine que nous allons brièvement rappeler : chauffage du sérum à l'autoclave à 110° pendant une heure, après addition de 1 volume 1/2 de soude à 20 p. 100; épuisement du sérum par deux agitations successives avec volume égal d'éther pur; distillation de l'éther, reprise du résidu par 60 centimètres cubes d'alcool à 90° additionné de 1 centimètre cube de soude alcoolique au centième; évaporation au bain-marie et maintien à l'étuve à 100° pendant une demi-heure; traitement de résidu par l'éther de pétrole; séparation de ce dernier dissolvant après sédimentation spontanée des impuretés, filtration sur un tampon d'*amiante*; évaporation, pesée du résidu après poids constant; vérification du point de fusion au bloc de Maquenne ou par la méthode du tube effilé plongeant dans un bain d'huile.

Toutes les phases de la manipulation se sont déroulées sous nos yeux sans qu'aucune nous ait paru présenter la moindre difficulté d'application.

Le produit obtenu présente bien les caractères physiques et les réactions colorées de la cholestérine.

Nous n'avons pu vérifier le pouvoir rotatoire, étant donné les petites quantités de cholestérine isolées, mais le point de fusion a oscillé dans les divers essais entre + 145° et + 148°.

MM. Pouchet, Grimbert et Meillière ont tenu à répéter eux-mêmes dans leurs laboratoires respectifs le dosage de la cholestérine par la méthode de M. Grigaut. Ces essais les ont conduits aux mêmes constatations que celles faites dans le laboratoire de M. le Professeur Chauffard.

En ce qui concerne le taux de cholestérine obtenu par le procédé Grigaut chez l'homme normal et chez les malades, les expériences exécutées par votre Commission lui ont donné en particulier : chez le sujet normal. 1 gr. 80; chez le pneumonique, 1 gr. 20; chiffres conformes à ceux donnés par M. Chauffard dans des cas analogues.

Notre enquête vérifie donc bien dans son ensemble la réalité des faits apportés à votre tribune par M. le Professeur Chauffard et par ses collaborateurs. »

II. — Procédé colorimétrique.

Solutions et réactifs nécessaires. — 1° Une solution chloroformique exactement titrée de cholestérine contenant 0 gr. 06 de cholestérine pour 100 centimètres cubes.

2° Alcool à 60° contenant 1/200^e de soude.

3° Alcool à 70° contenant 1/100^e de soude.

4° Ether sulfurique du commerce.

5° Chloroforme du commerce.

6° *Anhydride* acétique pur.

7° Acide sulfurique à 66° Baumé.

Technique. — **POUR LE SÉRUM.** — Mettre dans un cholestérimètre (fig. 2) 2 centimètres cubes de sérum, puis de l'alcool à 60° sodé jusqu'au trait de jauge marqué 15 centimètres cubes. Mélanger et ajouter de l'éther jusqu'au trait de jauge marqué 30 centimètres



Fig. 2. — Cholestérimètre de Grigaut.

cubes. Boucher et mélanger à nouveau en retournant deux fois l'appareil.

Laisser reposer, soutirer la couche aqueuse inférieure et la remplacer par 20 centimètres cubes environ d'eau que l'on fera couler le long des parois de l'appareil. On abandonne au repos pendant 5 minutes ; on soutire l'eau et on procède à un second lavage dans les mêmes conditions.

Après séparation complète des eaux de lavage, l'éther

est versé dans une capsule en porcelaine de 60 centimètres cubes. On y joint les quelques centimètres cubes d'éther qui auront servi à rincer l'appareil et on évapore à siccité au bain-marie.

Il reste dans la capsule un résidu formé de gouttelettes graisseuses que l'on reprend par 5 centimètres cubes de chloroforme. On dissout d'abord ce résidu dans 2 centimètres cubes environ de chloroforme ; on transvase dans une éprouvette graduée de 10 centimètres cubes, puis on rince soigneusement la capsule avec le reste du chloroforme employé en plusieurs fois et que l'on joindra au précédent.

On pratique alors la réaction de Liebermann en mélangeant aux 5 centimètres cubes de la solution chloroformique, 2 centimètres cubes d'anhydride acétique pur et III gouttes normales d'acide sulfurique et abandonnant au repos pendant une demi-heure.

En même temps, dans un autre tube gradué qui sert d'étalon colorométrique, on mélange de la même manière 5 centimètres cubes de la solution chloroformique de cholestérine à 0 gr. 06 pour 100, 2 centimètres cubes d'anhydride acétique et III gouttes complètes au même compte-gouttes d'acide sulfurique.

Au bout d'une demi-heure la coloration verte de la réaction de Liebermann a atteint dans les deux tubes son complet développement.

On procède alors immédiatement au dosage colorimétrique.

Pour ce faire, on peut d'une manière très simple verser 5 centimètres cubes des deux solutions colorées

dans les tubes d'un colorimètre à dilution et amener l'égalité des teintes en diluant selon les cas l'un ou l'autre des deux liquides avec un mélange dans les proportions précédentes de chloroforme, anhydride acétique et acide sulfurique.

Soit alors n , le nombre de centimètres cubes marqué par la solution diluée.

Le chiffre P de la cholestérine contenue dans un litre de sérum sera donné par les relations suivantes :

1° Dans le cas de dilution de la solution à doser :

$$P = 0,30 \times n \text{ grammes.}$$

2° Dans le cas de dilution de l'étalon

$$P = \frac{7,50}{n} \text{ grammes.}$$

POUR LES TISSUS. — Dans un flacon de 90 centimètres cubes, placer 0 gr. 20 à 1 gramme de tissu selon sa teneur en cholestérine, 30 centimètres cubes de l'alcool à 70° sodé et porter le tout au sein d'un bain-marie bouillant jusqu'à ce que le tissu soit dissous et que le volume du mélange soit réduit à 15 centimètres cubes.

On introduit ces 15 centimètres cubes dans un cholestérimètre; on rince le flacon de 90 centimètres cubes avec 15 centimètres cubes d'éther que l'on transvase ensuite dans le cholestérimètre et on poursuit les opérations comme précédemment.

Le poids P de cholestérine contenue dans un kilogramme de tissu sera obtenu par les relations précédentes dans lesquelles on fera figurer le poids p variable de la prise d'essai.

1° Dans le cas de dilution de la solution à doser, on aura :

$$P = \frac{0,6 n}{p} \text{ grammes.}$$

2° Dans le cas de dilution de l'étalon, on aura :

$$P = \frac{15}{n \times p} \text{ grammes.}$$

Ce procédé, comme le procédé pondéral, donne le chiffre de la cholestérine totale exprimée en cholestérine libre, sans rien présumer de l'état libre ou de combinaison initial.

Il permet de doser des quantités minimales de cholestérine pouvant aller jusqu'à 1/100^e de milligramme.

Discussion.

1° **Extraction.** — Nous avons montré précédemment que le sérum sanguin agité avec l'éther ne cédait à celui-ci qu'une portion minime de sa cholestérine, en raison des combinaisons protéocholestérides qui s'opposent à l'extraction.

L'alcool, par sa simple présence est capable d'assurer dans ces conditions le passage intégral de la cholestérine du sérum dans l'éther.

Si, en effet, on additionne le sérum d'alcool, de manière à obtenir des mélanges de titre alcoolique croissant, on voit que les quantités de cholestérine cédées à l'éther augmentent au fur et à mesure que le degré alcoolique s'élève. Très minimales pour le sérum traité en nature, ces

quantités croissent jusqu'à un certain degré alcoolique à partir duquel elles restent constantes. *L'extraction complète est alors réalisée et le chiffre obtenu correspond comme nous allons le prouver à la totalité de la cholestérine contenue dans le sérum.*

Cette pratique a un inconvénient : c'est celui de déterminer au sein du mélange un précipité albumineux qui s'oppose à la séparation des couches aqueuse et éthérée. On peut y remédier facilement en ajoutant au liquide un peu de soude qui, exception faite pour les mélanges de degré alcoolique trop élevé, viendra dissoudre le précipité albumineux.

C'est pour cette raison que l'alcool employé est additionné de 1/200^e de son volume de soude. Il ne faut donc voir dans cette pratique aucun but de saponification qui ne peut d'ailleurs avoir lieu dans ces conditions, mais la simple intention d'obtenir une séparation plus parfaite de la couche éthérée. Par ailleurs, l'alcool sodé remplit le même but que l'alcool ordinaire et conduit aux mêmes résultats ; c'est dire qu'il ne pourra assurer l'extraction complète qu'à condition de figurer en quantité suffisante dans le mélange sérum + alcool. Voici, à titre d'exemple, une expérience qui montre la gradation dans les quantités de cholestérine cédées à l'éther au fur et à mesure que croît le degré alcoolique. On verra que les chiffres fournis par l'alcool sodé sont les mêmes que ceux fournis par l'alcool ordinaire :

2 centimètres cubes de sérum sont additionnés d'eau et d'alcool, de manière à constituer des mélanges de degré

alcoolique croissant, compris entre 0° et 80° et d'un volume total de 15 centimètres cubes. Chacun de ces mélanges est épuisé par agitation avec 15 centimètres cubes d'éther. Le tableau suivant montre les quantités de cholestérine retrouvées dans le liquide éthéré en comparaison du degré alcoolique du mélange examiné (tableau 1).

TABLEAU 1. — Influence de l'alcool sur l'épuisement du sérum par l'éther.

DEGRÉ ALCOOLIQUE DU MÉLANGE	CHOLESTÉRINE CÉDÉE A L'ÉTHER ET RAPPORTÉE AU LITRE DE SÉRUM	
	Alcool sodé	Alcool non sodé
0° (eau)	0 gr. 03	0 gr. 03
10°	0 gr. 05	0 gr. 05
20°	0 gr. 19	0 gr. 19
30°	0 gr. 44	0 gr. 44
40°	1 gr. 77	1 gr. 77
50°	1 gr. 77	1 gr. 77
60°	1 gr. 77	1 gr. 77
70°	1 gr. 77	1 gr. 77
80°	1 gr. 77	1 gr. 77

Le chiffre de la cholestérine cédée à l'éther n'atteint donc son maximum qu'à partir d'un certain degré alcoolique qui est le degré alcoolique minimum au-dessus duquel l'extraction complète est assurée. Des recherches que nous avons entreprises, il résulte que ce degré alcoolique minimum n'est pas fixe, mais varie avec la température. Plus élevé en hiver qu'en été, il se trouve pratiquement compris dans les laboratoires entre 40° et 46°.

Dans l'extraction telle que nous la pratiquons, l'alcool

employé est à 60°, ce qui donne après l'addition de sérum un degré alcoolique final de 52°. C'est dire que les conditions requises pour l'extraction complète sont amplement satisfaites. Il n'y a pas avantage à employer une liqueur alcoolique de degré plus élevé; au contraire, car en présence d'une trop forte proportion d'alcool, il faut compter avec les pertes dues à l'entraînement d'une petite quantité de cholestérine par les lavages et à la formation d'un précipité albumineux qui s'oppose à la séparation complète des liquides.

Le principe de l'épuisement est le même dans la technique pour les tissus et l'emploi du bain-marie n'a d'autre but que d'amener la *dissolution du tissu* dans le mélange hydro-alcoolique, dissolution qui ne peut se faire à froid comme dans le cas du sérum. Ici comme précédemment, la saponification n'est nullement nécessaire, et c'est encore à la présence d'une quantité suffisante d'alcool qu'est due l'extraction complète par l'éther.

Malgré sa grande simplicité, ce procédé d'extraction à l'alcool fournit encore un épuisement pratiquement complet. La preuve en est donnée par le fait que les liquides aqueux résiduels, saponifiés selon la technique du procédé pondéral et épuisés ensuite pendant 48 heures à l'appareil de Katz (1) ne cèdent plus à l'éther que des quantités extrêmement minimales de cholestérines à peine perceptibles à la réaction de Liebermann.

(1) Nous avons montré précédemment la rigueur absolue de l'épuisement ainsi pratiqué.

C'est ainsi, par exemple, que des résidus aqueux réunis, provenant de 10 dosages colorimétriques pratiqués sur un sérum titrant 2 gr. 24 de cholestérine, nous n'avons pu retirer que 0 gr. 00015 de cholestérine déterminés par la réaction de Liebermann. En rapportant ce chiffre au litre, on voit que le sérum sanguin au lieu d'une teneur de 2 gr. 24 contenait en réalité 2 gr. 2475 de cholestérine par litre (1). L'erreur est donc pratiquement négligeable, et il est même curieux de voir un procédé d'extraction aussi simple donner une approximation aussi grande.

Les eaux de lavage traitées de la même manière ne fournissent pas trace de cholestérine, même décelable à la réaction de Liebermann. On est donc également assuré dans cette technique contre les pertes que peuvent engendrer les lavages.

2° Dosage. — Le dosage colorimétrique est pratiqué à l'aide de la réaction de Liebermann.

La réaction du cholestol, tel que l'indique Liebermann, s'obtient en dissolvant la cholestérine dans l'anhydride acétique tiède et ajoutant à la solution refroidie quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Il se forme une succession de colorations rouge, bleu, bleu-vert, aboutissant finalement à une belle teinte verte. Les divers

(1) Voici d'autres exemples où il a été retrouvé dans les mêmes conditions :

0,00020	dans le résidu d'épuisement d'un sérum titrant	3 gr. 60
0,00012	—	2 gr. 20
0,00016	—	2 gr. 70
0,00018	—	2 gr. 15
0,00010	—	2 gr. 90

stades de cette réaction présentent les spectres caractéristiques étudiés par Lifschütz. Pendant le court moment où la solution est rouge, apparaissent deux bandes d'absorption fugaces situées à chaque extrémité du vert et avec la coloration bleue il se forme dans l'orangé une large bande qui se réduit progressivement en une raie étroite en *d*. Enfin, quand le liquide a pris sa teinte verte, une raie intense se manifeste dans le rouge, entre B et C; elle se trouve bientôt seule et persiste très longtemps.

L'oxycholestérine présente la réaction du cholestol exactement avec la même succession de teintes et les mêmes caractères spectroscopiques. La coprostérine, l'hippocoprostérine, l'isocholestérine, qu'on rencontre chez les animaux à côté de la cholestérine, donnent, au contraire, la réaction de Liebermann, d'une façon plus ou moins modifiée. L'isocholestérine, en particulier, donne une coloration jaune qui devient rouge-brune, puis rouge-sang et enfin violette au bout de vingt-quatre heures. Au spectroscope apparaît entre autres une large bande d'absorption entre les raies D et E. Du fait de ces caractères différents, la réaction du cholestol ne peut donc servir au dosage colorimétrique qu'autant que la cholestérine est pure et non mêlée à d'autres corps du même groupe.

Dans l'organisme, la cholestérine répond précisément à ces conditions, car dans n'importe quel tissu, même dans la peau, comme l'ont montré Unna et Golodetz, on ne trouve trace d'*isocholestérine* ou d'autre substance insaponifiable capable de troubler la réaction typique

de Liebermann. La cholestérine n'existe dans le sérum ou les tissus que seule ou accompagnée de ses produits d'oxydation : les *oxycholestérines*. Ces corps ne constituent nullement une contradiction à l'emploi de la réaction de Liebermann, car ils donnent cette réaction exactement comme la cholestérine (Lifschütz). Le dosage colorimétrique comprendra ainsi dans ses chiffres la totalité de la cholestérine, y compris les oxycholestérines.

Avec cette réaction, il devient inutile de séparer la cholestérine des graisses et des autres lipoides, car ceux-ci ne l'influencent nullement dans les proportions où ils se trouvent dans le sérum. Nous avons vérifié ce fait sur une série de ces substances préparées à l'état de pureté. Mauriac et Defaye ont montré de même que, contrairement à la réaction de Tschugajew, la réaction de Liebermann n'est pas influencée par la présence d'acide oléique. C'est pourquoi devant l'inutilité d'isoler la cholestérine, la réaction colorimétrique est pratiquée sur la totalité des graisses et lipoides dissous dans le chloroforme.

L'expérience montre d'ailleurs que le dosage ainsi conduit, donne des résultats identiques à ceux que fournirait la réaction pratiquée sur la cholestérine seule, après séparation des graisses et des autres lipoides. La preuve directe en est donnée par le fait que les deux techniques indiquées pour le dosage colorimétrique conduisent aux mêmes résultats lorsqu'elles sont appliquées comparativement sur le même sérum. Or dans

l'une, spéciale au sérum, la réaction est pratiquée sur la totalité des graisses et lipoïdes, tandis que dans l'autre, spéciale aux tissus, elle est pratiquée sur la cholestérine, débarrassée par la saponification des graisses et lipoïdes.

Cette manière d'opérer suppose également que les éthers de la cholestérine qui se trouvent dans l'organisme donnent la même réaction de Liebermann que la cholestérine libre, et proportionnellement à la quantité de cholestérine qui entre dans leur molécule. C'est ce que nous avons pu vérifier pour l'oléate, le palmitate et le stéarate de cholestérine préparés à l'état de pureté.

La réaction de Lieberman telle que nous l'employons dérive d'une modification apportée par Burchard et consistant en l'introduction de chloroforme dans le mélange anhydride acétique et acide sulfurique. Nous avons calculé les proportions de ces réactifs, de manière à obtenir la teinte maxima dans un délai relativement rapide, tout en laissant à la réaction une stabilité suffisante, afin d'avoir le temps d'opérer la détermination colorimétrique.

Dans notre manière de faire la réaction est complète au bout d'une-demi heure et se maintient constante au moins pendant 1/4 d'heure. On a donc tout le temps nécessaire pour procéder à la colorimétrie. En employant des doses plus élevées d'acide sulfurique la réaction atteindrait encore plus rapidement son apogée, mais elle déclinerait également avec plus de rapidité.

Les proportions réciproques de chloroforme et d'an-

hydride acétique n'ont pas besoin d'être exactement observées. Par contre, les proportions d'acide sulfurique ont, comme nous venons de le voir, une importance capitale et il est de toute nécessité de compter toujours le même nombre de gouttes et avec le même compte-gouttes pour avoir des résultats comparables.

Enfin ajoutons que la réaction est modifiée par la présence d'eau ou d'alcool en proportions sensibles. On emploiera donc des produits anhydres autant que possible et du chloroforme commercial de préférence au chloroforme anesthésique.

Le procédé colorimétrique ainsi compris permet facilement une *approximation* à 5 p. 100 près. Si on pratique en effet la réaction sur une série de tubes contenant des quantités de cholestérine différant entre elles de 0 gr. 0001 et comprises entre 0 gr. 0001 et 0 gr. 0030, on obtient une gamme de teinte progressivement croissante. Or la différenciation des teintes est très facile pour les quantités de cholestérine comprises entre 0 gr. 0001 et 0 gr. 0020, et si elle est plus difficile pour les quantités comprises entre 0 gr. 0020 et 0 gr. 0030, elle ne devient tout à fait impossible que pour des teintes correspondant à des doses de cholestérine supérieures à 0 gr. 0030.

III. — Comparaison entre le procédé pondéral et le procédé colorimétrique.

Le procédé pondéral et le procédé colorimétrique étant identiques quant à l'extraction, ne doivent différer

que de l'erreur légère due à l'approximation colorimétrique. C'est ce que montre le tableau suivant (tableau 2) où sont consignés une série de chiffres comparatifs obtenus en pratiquant parallèlement les deux méthodes.

L'approximation obtenue par le procédé colorimétrique est donc relativement très grande et on peut l'employer en toute sécurité pour les recherches cliniques

TABLEAU 2. — Comparaison entre le procédé pondéral et le procédé colorimétrique.

	PROCÉDÉ PONDÉRAL	PROCÉDÉ COLORIMÉ- TRIQUE	DIFFÉRENCE
Sérum Humain.....	1,84	1,75	4 o/o
— —	2,25	2,20	2 o/o
— —	5,33	5,50	3 o/o
— —	2,25	2,10	6 o/o
— —	1,67	1,70	1 o/o
— —	1,80	1,80	0
— —	1,83	1,75	4 o/o
— —	1,44	1,40	2 o/o
— —	2,16	2,10	2 o/o
— —	2,45	2,05	4 o/o
— —	2,70	2,60	3 o/o
— —	3,63	3,50	3 o/o
— —	2,44	2,55	4 o/o
— —	2,46	2,60	6 o/o
— —	7,38	7,60	3 o/o
Sérum de cheval.....	0,98	0,92	6 o/o
Liquide pleural.....	0,68	0,72	6 o/o
Bile.....	0,38	0,40	5 o/o
Thymus.....	3,98	3,80	4 o/o
Rein.....	3,92	4,10	4 o/o
Foie.....	3,98	3,80	4 o/o
Capsules surrénales.....	46,38	43,80	5 o/o
Corps jaune de vache...	8,42	8,10	4 o/o

DEUXIÈME PARTIE

LA CHOLESTÉRINÉMIE ET SES VARIATIONS

CHAPITRE PREMIER

RÉPARTITION DE LA CHOLESTÉRINE DANS LE SANG ET LES DIVERS LIQUIDES DE L'ORGANISME

La cholestérine, qui fait partie intégrante de tous les protoplasmes cellulaires entre au même titre dans la composition des différents liquides et humeurs de l'organisme.

La répartition de la cholestérine entre les humeurs de l'organisme est loin d'être homogène, et ce fait tient à la diffusibilité extrêmement restreinte de ce corps. Tandis que les cristalloïdes comme l'urée et le chlorure de sodium figurent dans les différentes humeurs en proportions sinon égales, tout au moins très voisines, la cholestérine se trouve dans les liquides d'exsudat ou de transsudat à un taux souvent bien inférieur à celui du sérum.

Le sang, et plus spécialement le sérum, est le liquide de l'organisme le plus riche en cholestérine. C'est par son étude que nous allons commencer, poursuivant ensuite l'étude de la cholestérine dans les liquides d'ex-

sudat et de transsudat, puis dans les liquides d'émonctoires.

1. — La cholestérine dans le sang

Depuis Hepner et Hürthle, on admettait que dans le sérum sanguin la cholestérine existe sous forme de combinaison avec l'acide oléique et l'acide palmitique. Widal, Weill et Laudat ont montré récemment que néanmoins $1/4$ à $1/5$ de la cholestérine du sérum n'est pas combinée et se trouve à l'état de cholestérine libre et que cette proportion peut augmenter considérablement au cours de l'ictère par rétention.

Dans les globules rouges, au contraire, la cholestérine existe entièrement à l'état de cholestérine libre.

Malgré l'état chimique différent de la cholestérine dans le sérum et dans les hématies, il est curieux de constater qu'à l'état normal le taux est sensiblement le même dans les différentes parties constituantes du sang.

Nous avons montré précédemment que, dans le sérum sanguin, le taux moyen normal de la cholestérine est de 1 gr. 60. Les différents dosages que nous avons effectués sur les hématies permettent de fixer leur taux moyen normal à 1 gr. 50, chiffre peu différent de celui du sérum comme on le voit.

Nous avons cherché également à savoir s'il en était de même à l'état pathologique, et si la cholestérine des hématies suivait tout au moins dans un certain rapport les variations de la cholestérine sérique. Le tableau suivant (tableau 3) qui résume l'ensemble des recherches

entreprises à ce sujet avec L'Huillier répond à cette question et permet de dire que :

TABLEAU 3. — Répartition de la cholestérine entre les éléments du sang normal et pathologique.

	SÉRUM	PLASMA	SANG TOTAL	HÉMA- TIES *
1. Homme sain	1,68	1,68	1,59	1,41
2. Homme sain	1,70	1,70	1,50	1,30
3. Femme saine	1,74	1,70	1,68	1,71
4. Femme saine	1,75	1,75	1,65	1,40
5. Cancer du pancréas avec ictère.	0,71	0,68	1,05	1,10
6. Pneumonie	0,98	0,98	1,10	1,50
7. Typhique	1,15	1,15	1,20	1,34
8. Asystolique	1,21	1,21	1,41	1,50
9. Cancer biliaire avec ictère . . .	2,22	2,28	,981	1,70
10. Diabète	2,46	2,46	2,0	1,37
11. Lithiase biliaire	2,76	2,70	2,25	1,80
12. Néphrite	4,50	4,50	2,85	1,50
13. Néphrite	5,14	5,14	2,64	1,35
14. Cancer du pancréas avec ictère.	5,76	5,65	4,56	1,68
15. Cancer du pancréas avec ictère.	8,40	8,40	5,40	1,95

* Nous avons employé indifféremment les hématies oxalatées et les hématies déplasmatisées, après nous être assurés que les chiffres trouvés étaient sensiblement les mêmes quel que soit le mode de préparation.

1° *A l'état normal*, le taux de la cholestérine est sensiblement le même dans le sérum, le plasma, le sang total et les hématies.

2° *A l'état pathologique*, le taux de la cholestérine des hématies varie peu et reste à peu près indépendant des variations profondes qui surviennent dans le taux du sérum.

3° Constatons enfin, comme on devait d'ailleurs s'y attendre, que le taux du sérum est constamment le même que le taux du plasma et que le taux du sang total prend

à chaque instant une valeur intermédiaire entre le taux du sérum et le taux des hématies.

Le sérum sanguin est donc en résumé le siège par excellence des variations de la cholestérinémie, et c'est là qu'elles se présentent au maximum, c'est là qu'elles doivent être recherchées.

II. — La cholestérine dans les exsudats et transsudats.

1° **Liquide d'œdème.** — Nous avons montré que dans l'œdème, production liquide d'origine purement mécanique, le taux de la cholestérine est toujours très inférieur à celui du sérum : 0 gr. 10 en moyenne par litre d'œdème.

On voit ainsi que la cholestérine au point de vue du passage dans les transsudats dialytiques se comporte d'une manière tout autre que les chlorures, l'urée et le glucose. On sait, en effet, ainsi que la chose est bien prouvée aujourd'hui que l'urée se trouve en proportions sensiblement égales dans le sérum et dans l'œdème et que les chlorures figurent dans la sérosité de l'œdème à un taux légèrement supérieur à celui du sérum sanguin. Nous avons pu vérifier le fait également pour la glucose qui se trouve constamment dans l'œdème à un taux légèrement supérieur à celui du plasma. Au contraire, la cholestérine ne passe dans les œdèmes qu'en quantité minime. Ces faits sont d'accord avec ce que nous savons sur la perméabilité des parois vasculaires : les cristalloïdes du sérum ont facilement diffusé, les colloïdes, par contre,

n'ont que faiblement traversé la membrane dialysante : c'est ce que nous avons observé également dans nos cas pour les albumines et pour les graisses.

2° **Liquide amniotique.** — Le liquide amniotique contient suivant son état de pureté plus ou moins grande, des quantités variables de cholestérine. Voici les résultats obtenus dans 18 liquides différents :

Le liquide incolore et observé en dehors de toute agitation mécanique a une teneur à peu près fixe de 0 gr. 10 p. 1.000. Si le liquide est agité de façon à mettre en suspension les déchets épithéliaux de desquamation fœtale, le taux de cholestérine s'élève plus ou moins, et atteint suivant les cas : 0 gr. 10, 0 gr. 15, 0 gr. 16, 0 gr. 17, 0 gr. 20.

Dans les liquides, colorés par le méconium, et d'un jaune plus ou moins brunâtre, décantés sans agitation, nous avons trouvé des chiffres de 0 gr. 10, 0 gr. 11, 0 gr. 15, 0 gr. 55. Les mêmes liquides après agitation peuvent contenir jusqu'à 0 gr. 73 p. 1.000.

De ces différents chiffres, les plus intéressants sont ceux qui correspondent au liquide amniotique *pur*, non agité ni souillé par le méconium.

Il est curieux de voir que ces chiffres sont très comparables à ceux que nous avons noté précédemment dans la sérosité d'œdème.

Au point de vue de sa teneur en cholestérine, le liquide amniotique se comporte donc comme un *transsudat dialytique*, analogue à la sérosité des œdèmes, et cette constatation confirme ce que l'on savait déjà

pour ses autres produits constituants : les graisses, les protéines, la cholestérine sont retenus par le filtre vasculaire dialyseur, et ne passent qu'en minime proportion, tandis que les cristalloïdes, tels que l'urée, les chlorures se retrouvent dans le liquide amniotique, en proportions sensiblement égales à celles du sang maternel.

3° Liquide céphalo-rachidien. — L'urée et le chlorure de sodium figurent encore dans le liquide céphalo-rachidien à un taux très voisin de celui du sérum, mais il n'en va plus de même pour ce qui a trait au glucose.

Tandis que nous avons vu précédemment les chiffres de glucose très voisins pour le plasma et l'œdème, au contraire dans le liquide céphalo-rachidien, le glucose figure à un taux notablement inférieur à celui de plasma : 0 gr. 50 au lieu de 1 gr. 10.

Ce fait à lui seul indique déjà une perméabilité restreinte de la paroi constituée par les méninges en comparaison de la paroi de l'œdème.

Le phénomène s'accroît encore pour les substances colloïdes, et on ne trouve plus dans le liquide céphalo-rachidien qu'un chiffre extrêmement minime de la cholestérine que nous avons trouvé compris entre 0 gr. 008 et 0 gr. 015 par litre.

Notons d'ailleurs que ce chiffre n'est guère influencé par les augmentations qui peuvent survenir dans le taux de la cholestérine sanguine, pas plus qu'au cours des diverses affections du système nerveux, comme nous

avons pu le voir par l'examen du liquide céphalo-rachidien dans 10 cas de paralysie générale, 3 cas d'épilepsie, 8 cas de tabès. 1 cas de paralysie d'Erb, 2 cas de méningite tuberculeuse, 1 cas de gomme cérébrale syphilitique, 1 cas de méningo-myélite syphilitique, 1 cas de ramollissement cérébral, 1 cas de démence traumatique.

On n'observe d'augmentation qu'en cas d'hémorragie méningée où la pénétration de la cholestérine du sang s'effectue consécutivement à l'hémorragie. Dans 3 cas, nous avons trouvé le taux de la cholestérine rachidienne égale à 0 gr. 22, 0 gr. 14 et 0 gr. 30.

4° Liquides d'épanchement. — D'une manière générale, les liquides d'épanchement contiennent également moins de cholestérine que le sérum (tableau 4) mais leur taux, est cependant plus élevé que celui des liquides étudiés précédemment.

Dans la *pleurésie purulente*, on observe dans la règle un chiffre de cholestérine supérieur au sérum, mais cette augmentation n'est qu'apparente et doit être mise sur le compte des leucocytes qui contiennent une proportion élevée de cholestérine. En effet, si on pratique le dosage sur le liquide centrifuge, on trouve un chiffre voisin du taux moyen des liquides d'épanchement, tandis que le culot de centrifugation constitué par les leucocytes accuse un chiffre considérable. Exemple : une pleurésie purulente contenant 3 gr. 20 de cholestérine par litre possède un taux de 0 gr. 75 dans sa sérosité et de 7 gr. 80 dans les leucocytes.

Les *pleurésies à paillettes* ne contiennent pas, malgré leur apparence, un chiffre exagéré de cholestérine. Dans deux cas, malgré l'abondance des cristaux miroitants, nous n'avons trouvé que les taux de 1 gr. 60 et de 2 gr. 04. Il semble donc que dans ces cas, *la précipitation de la cholestérine soit due plus à une diminution des conditions de solubilisation qu'à une augmentation de la cholestérine elle-même.*

TABLEAU 4. — Teneur par litre en cholestérine des différents liquides d'épanchement (liquide total agité).

	NOMBRE DE CAS EXAMINÉS	CHIFFRE MOYEN DE CHOLESTÉRINE P. 1000	CHIFFRES EXTRÊMES TROUVÉS
Kyste du corps jaune..	1	0,52	
Hydrocèle	2	0,60	
Synovites purulentes...	2	0,75	
Pleurésie séro-fibrineuse.....	18	0,52	0,08 et 1,40
Ascite séro-fibrineuse..	9	0,32	0,15 et 0,50
Ascite et pleurésie hémorragiques.....	5	0,43	0,20 et 0,70
Ascite et pleurésie chy- leuses	3	0,89	0,63 et 1,12
Pleurésie à paillettes...	2	1,82	1,60 et 2,04
Pleurésie purulente ...	7	2,15	1,14 et 3,80

Dans les nombreux cas que nous avons examinés, *en comparant le chiffre du sérum au chiffre du liquide d'épanchement, nous n'avons trouvé aucun rapport entre les taux de la cholestérine dans les deux liquides.*

Ferré, Maurice et Defaye ont montré que le taux de la cholestérine des liquides d'épanchement, en rapport

direct avec la nature inflammatoire du liquide, était d'autant plus élevé que celui-ci présentait la réaction de Rivalta avec plus de netteté. Au contraire, pour les liquides chez lesquels la réaction de Rivalta est négative, le taux de la cholestérine est toujours plus faible.

III. -- La cholestérine dans les liquides d'émonctoires.

1° **L'urine.** — Tous les auteurs qui se sont occupés de cette question, sont d'accord pour dire que la *cholestérine n'existe qu'à l'état de traces dans l'urine*. Dernièrement, H. Labbé et Mlle Golgofsky ont cherché à établir sur quatre sujets normaux le taux exact de l'insaponifiable urinaire. Ils ont trouvé des chiffres oscillant entre 0 gr. 0057 et 0 gr. 0152 pour une moyenne de 0 gr. 009 d'insaponifiable par litre d'urine.

Reste à savoir si la cholestérine de l'urine peut s'accroître sous l'influence de certaines maladies. H. Labbé et Mlle Golgofsky ont trouvé au cours de la bacillose une élimination urinaire d'insaponifiable environ deux fois plus élevée qu'à l'état normal.

De notre côté, nous avons examiné la cholestérine urinaire au cours de différentes maladies. Même chez les sujets fortement hypercholestérinémiques, nous n'avons guère observé de modifications dépassant celles signalées par H. Labbé et Mlle Golgofsky au cours de la bacillose.

Nous avons eu même l'occasion à deux reprises d'analyser des urines présentant dans leur sédiment

quelques cristaux typiques de cholestérine. Malgré la présence de ces cristaux, le dosage nous a indiqué néanmoins un chiffre de cholestérine très sensiblement normal. Il en a été de même dans un cas d'urine chyleuse provenant d'un malade atteint de filariose et dans plusieurs cas d'urines présentant des gouttelettes graisseuses dans leur sédiment.

En résumé, on peut donc dire que *le taux de la cholestérine est toujours extrêmement faible dans l'urine et ne semble guère sensiblement modifié au cours des différents états morbides.*

2° **La bile.** — La teneur de la bile en cholestérine est entièrement différente, selon que l'on s'adresse à la *bile vésiculaire* ou à la *bile circulante*, qui s'écoule librement des canaux hépatiques.

BILE VÉSICULAIRE. — Comme le montre le tableau 5, la bile vésiculaire prélevée aux autopsies a une teneur extrêmement variable en cholestérine et sans aucun rapport avec la maladie dont était atteint le sujet. Le prélèvement de la bile a toujours été fait dans les mêmes conditions sur le cadavre 24 heures après la mort. Nous avons consigné comparativement dans le tableau le taux de la cholestérine du sérum sanguin prélevé quelques jours avant la mort. D'après ces faits, il est donc impossible de prévoir de par la clinique ou de par l'analyse du sang la richesse de la bile vésiculaire en cholestérine.

Le taux de la cholestérine dans la bile vésiculaire se montre ainsi absolument indépendant du taux de la cholestérine dans le sérum.

Les causes qui régissent le taux de la cholestérine dans la bile vésiculaire semblent être surtout d'ordre local. C'est d'abord la concentration que subit le liquide biliaire au niveau de la vésicule, concentration déterminée par la résorption d'une proportion plus ou moins importante d'eau et qui porte à la fois sur tous les éléments de la bile.

TABLEAU 5. — Taux comparé p. ‰ de la cholestérine dans le sérum et dans la bile vésiculaire.

	SÉRUM SANGUIN PRÉLEVÉ QUELQUES JOURS AVANT LA MORT	BILE VÉSICULAIRE PRÉLEVÉE A L'AUTOPSIE
Granulie	1 gr. 10	0 gr. 86
Méningite tuberculeuse.	1 gr. 15	6 gr.
Cirrhose avec ascite	1 gr. 40	0 gr. 90
Pneumonie	0 gr. 60	1 gr. 14 + un calcul.
Lithiasie biliaire avec ictère par rétention.	2 gr. 40	pas de bile, énorme calcul.
Lithiasie biliaire, cancer de la vésicule et ictère par rétention.	8 gr. 20	1 gr. 57 + un calcul.
Cancer de la vésicule avec ictère par rétention.	2 gr. 25	2 gr. 76
Diabète et tuberculose	3 gr. 20	3 gr. 20
Néphrite hypertensive	2 gr. 30	2 gr. 40
Néphrite chronique.	2 gr. 35	2 gr. 20
Cardio-rénal	1 gr. 50	2 gr. 15
Cancer de l'estomac avec ictère par rétention.	1 gr. 90	0 gr. 20

C'est ensuite la sécrétion cholestérinique sur laquelle Naunyn a attiré l'attention et qui siège au niveau de la paroi vésiculaire comme sur toute l'étendue de l'épithélium biliaire.

A ces causes s'ajoutent les influences pathologiques

comme la stase et l'infection qui, selon les cas, exagèrent les processus précédents ou amèneront au contraire un appauvrissement de la bile, appauvrissement portant également sur l'ensemble de ses éléments, et qui peut aller jusqu'à la décoloration complète du liquide.

BILE CIRCULANTE. — La bile circulante présente une teneur plus constante en cholestérine, et sa composition est plus intéressante à étudier, car elle représente le liquide biliaire tel qu'il s'écoule directement du foie, sans qu'il ait eu à subir l'influence éminemment variable de la stase vésiculaire.

C'est généralement au liquide provenant d'une fistule biliaire complète que l'on s'adresse pour les recherches. Mais il faut bien savoir que la bile ainsi obtenue ne répond pas à toutes les conditions physiologiques. La bile en effet ne peut être regardée comme un produit excrémentitiel, mais comme un produit en majeure partie excrémentitiel-récrémentitiel et les différents principes qui entrent dans sa composition reprennent le chemin du foie et des voies biliaires après avoir été déversés dans l'intestin. Dans le cas de fistule biliaire complète, la totalité de ces principes est déversée au dehors. Il en résulte pour l'organisme une déperdition quotidienne qui retentit à la longue sur la composition de la bile en diminuant sa teneur en certains principes.

Si l'on voulait se placer autant que possible dans les conditions physiologiques, il faudrait donc restituer à l'organisme, sous forme de lavement par exemple, la majeure partie de la bile au fur et à mesure qu'elle s'écoule de la fistule.

Comme dans le cas de la bile vésiculaire, *le taux de la cholestérine dans la bile circulante est absolument indépendant du taux de la cholestérine dans le sérum*. C'est la conclusion à laquelle sont arrivés tous les auteurs qui se sont occupés de la question : Bondzynski et Humnicki, Naunyn, Jankau, Kausch, Thomas, Pribam, Goodmann. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette importante question.

On peut évaluer à 0 gr. 40 environ le taux moyen de la cholestérine par litre de bile circulante chez l'homme. On voit que ce chiffre est bien inférieur au chiffre que l'on trouve généralement dans la bile vésiculaire.

3° **Les fèces.** — Bien que s'écartant, un peu du cadre tracé dans ce chapitre, l'étude de la cholestérine des fèces à néanmoins sa place ici, car elle forme un complément nécessaire à l'étude de la cholestérine biliaire.

Ce n'est plus sous forme de cholestérine, mais en majeure partie sous forme d'un produit de réduction : la *coprostérine* que se trouve la cholestérine dans les matières fécales.

L'étude de la cholestérine des fèces ne peut *a priori* nous fournir aucune indication sur la cholestérine biliaire, car il est bien établi aujourd'hui que la *cholestérine déversée dans l'intestin par la bile est en majeure partie résorbée par l'épithélium intestinal*. C'est aux belles recherches de Dorée et Gardner que nous devons la connaissance de ce fait.

Dorée et Gardner montrèrent d'abord que ce que l'on désignait antérieurement sous le nom d'hippocopro-

témie n'est autre que la phytostérine qui passe non transformée dans l'intestin des chevaux, et qu'en ce qui concerne la cholestérine déversée dans l'intestin par la bile, les fèces de ces animaux n'en renferment pas trace, même sous forme d'un produit de transformation.

Poursuivant leurs recherches chez le chien, ils constatèrent parallèlement, au cours de différents régimes, que la quantité de cholestérine éliminée par les fèces de ces animaux était toujours inférieure à celle qui est déversée normalement dans l'intestin par la bile. Ils firent toutefois la remarque que cette élimination fécale de cholestérine, minime dans le cas d'un régime pauvre en cholestérine (pain, blancs d'œufs et crème) est notablement plus élevée à la suite d'un repas riche en cholestérine (cervelle).

La cholestérine fécale, en effet est avant tout fonction de la quantité de cholestérine qui entre dans l'alimentation. Elle est constituée en majeure partie par la portion plus ou moins considérable de la cholestérine alimentaire qui a échappé à l'absorption intestinale.

La cholestérine ingérée avec les aliments n'est pas en effet absorbée d'une manière intégrale par l'intestin. Au cours de leurs expériences sur le lapin, le chien et le chat, Dorée et Gardner observent une absorption de 40 à 60 p. 100 de la cholestérine alimentaire. Chasoburo Kusumoto arrive à des constatations analogues et montre l'influence du régime sur la quantité de cholestérine éliminée par les fèces.

Klein signale en outre que l'absorption intestinale n'est pas plus prononcée avec les éthers de la cholesté-

rine qu'avec la cholestérine libre et que dans tous les cas la présence des graisses est nécessaire. Nos expériences personnelles dont nous donnerons plus loin les détails confirment dans leur ensemble les données des précédents auteurs.

CHAPITRE II

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA CHOLESTÉRINÉMIE

1° Influence alimentaire.

Nous avons vu dans le précédent chapitre que la cholestérine administrée avec les aliments disparaissait en partie pendant la traversée digestive. Il était à présumer que cette disparition était due à l'absorption d'une certaine quantité de cholestérine par l'intestin et on pouvait espérer en donner la preuve directe par l'analyse du sang.

C'est ainsi que Pribam en faisant ingérer à des lapins la cholestérine ou ses éthers en émulsion dans l'huile vit la cholestérinémie de ces animaux passer de 0 gr. 27 à 0 gr. 29, chiffre normal à 1 gr. 10, 1 gr. 58, 0 gr. 37, 0 gr. 81, 0 gr. 33, 1 gr. 27 et 0 gr. 37.

En même temps, Pribam reconnut que le sérum des animaux ainsi traités avait un pouvoir antihémolytique augmenté, et 0 cm 25³ suffisaient à empêcher l'hémolyse par la saponine là où il fallait 2 centimètres cubes de sérum de lapin normal pour arriver au même but.

C'était encore une preuve du passage de la cholestérine de l'intestin dans le sang, vu la propriété que possède cette substance d'empêcher l'hémolyse par la saponine.

Ces expériences ont été reprises et étendues par Dorée et Gardner, Ellis et Gardner, Fraser et Gardner. Etudiant le sérum des lapins soumis à différents régimes, ces auteurs reconnaissent que non seulement la cholestérine ou ses éthers ingérés avec la nourriture augmentent le pouvoir antihémolytique du sérum, mais que la phytostérine possède également cette propriété. Il ne peut s'agir là d'une action diastasique, car le sérum chauffé à 56° garde ce pouvoir. On sait, d'autre part, depuis Hausmann, Abderhalden et Le Count que si la cholestérine et les phytostérines empêchent l'action hémolytique de la saponine, leurs éthers sont dépourvus de cette propriété. Il faut donc supposer que dans tous ces cas, il y a augmentation de la proportion de la cholestérine libre du sérum et que, par conséquent, les éthers de la cholestérine subissent tout au moins en partie, l'hydrolyse pendant la digestion. Ajoutons que Fraser et Gardner ayant recueilli le sang de 16 lapins nourris pendant six jours avec du son, de l'avoine, du blé et un peu de phytostérine ne purent y caractériser trace de phytostérine. Cette expérience tend à prouver que les phytostérines absorbées par l'organisme apparaissent également dans le sang à l'état de cholestérine.

Depuis longtemps, Dorée et Gardner avaient noté chez les lapins auxquels ils administraient de la cholestérine avec la nourriture, une disparition de 50 p. 100 de cette cholestérine pendant la traversée digestive et

son passage consécutif dans l'organisme. Chez le chat, Ellis et Gardner constatent de même une disparition de 53 p. 100, 40 p. 100, 60 p. 100 de la cholestérine alimentaire pendant le passage à travers le tube digestif.

Citons encore les intéressantes expériences de Klein, qui put noter chez le chien une absorption moyenne de 1 gr. 10 de cholestérine sur 2 grammes administrés avec la nourriture. Il constata de plus que l'absorption n'est pas plus prononcée avec les éthers de la cholestérine et que la présence des graisses en quantité suffisante est dans tous les cas nécessaire.

Fraser et Gardner, à l'aide de la digitonine selon la technique de Windaus, étudièrent l'augmentation de la cholestérine libre et des éthers de la cholestérine du sang, consécutivement à différentes alimentations plus ou moins riches en cholestérine ou en phytostérines. Nous reproduisons ci-contre le tableau qui résume l'ensemble de leurs expériences (tableau 6).

TABLEAU 6. — Influence du régime sur le taux de la cholestérine libre et des éthers de la cholestérine du sang (FRASER et GARDNER).

SON ÉPUISÉ A L'ÉTHER			SON ORDINAIRE			SON ÉPUISÉ + CHOLESTÉRINE		
Libre	Ethers	Total	Libre	Ethers	Total	Libre	Ethers	Total
0,453	0,165	0,634	0,694	0,128	0,822	0,573	0,298	0,871

La preuve directe de l'influence alimentaire sur la cholestérinémie est fournie par la comparaison du taux de

la cholestérine du sérum chez les différents mammifères. On verra par le tableau 7 que le *taux de la cholestérinémie est d'une manière générale d'autant plus accusé chez une espèce animale que son régime alimentaire moyen comporte une plus grande quantité de cholestérine ou de graisse*. Très faible chez les rongeurs, ce taux s'élève chez les herbivores pour s'accroître encore avec les insectivores, les omnivores et les carnivores.

TABLEAU 7. — Taux moyen comparé de la cholestérinémie chez les mammifères (A. GRIGAUT).

	NOMBRE D'ANIMAUX EXAMINÉS	TAUX MOYEN DE LA CHOLESTÉRINÉMIE	CHIFFRES EXTRÊMES TROUVÉS
Rat.	8	0,35	0,24 et 0,45
Cobaye	10	0,40	0,22 et 0,50
Lapin.	28	0,45	0,18 et 0,85
Ovidés (mouton, chèvre)	46	0,65	0,50 et 0,93
Equidés (cheval, âne) .	43	0,80	0,48 et 1,40
Suidés (porc)	48	1	0,38 et 1,60
Bovidés (bœuf)	52	1,30	0,40 et 2,30
Hérisson	2	1,50	1,45 et 1,55
Homme		1,60	
Chat	8	1,50	0,90 et 2,50
Chien.	46	1,95	1,30 et 2,30

En considérant le taux de la cholestérinémie, non plus chez les différents animaux, mais dans une espèce animale déterminée, on retrouve encore avec netteté l'influence alimentaire. Prenons par exemple les *bovidés* où le taux moyen étant de 1 gr. 30 on peut observer des

chiffres extrêmement faibles de 0 gr. 50 et 0 gr. 40 à côté de chiffres s'élevant jusqu'à 2 gr. 30. Ces écarts énormes trouvent leur explication dans les régimes différents auxquels sont soumis ces animaux, selon le but auquel on les destine. Les chiffres faibles correspondent à des animaux surmenés et cachectisés, et les taux élevés à des animaux spécialement élevés pour la boucherie. Il y a donc là encore un rapport direct entre l'augmentation de la cholestérine du sérum et le régime riche et spécial auquel sont soumis ces derniers animaux, ceci sans dréjudice des autres causes d'hypercholestérinémie qu'avec MM. Chauffard et Laroche nous avons décrites chez l'homme et au nombre desquelles figure l'état gravidique et puerpéral. Le tableau ci-après rend compte de ces faits.

TABLEAU 8. — Taux moyen comparé de la cholestérinémie chez les bovidés (A. GRIGAUT).

	NOMBRE D'ANIMAUX EXAMINÉS	TAUX MOYEN DE LA CHOLESTÉRINÉMIE	CHIFFRES EXTRÊMES TROUVÉS
Veau	12	1,46	0,90 et 1,60
Vache	12	1,59	1,15 et 1,80
Taureau . . .	15	1,14	0,40 et 1,70
Bœuf	13	1,16	0,47 et 2,30

Chez l'homme, le taux de la cholestérinémie est également dans une certaine mesure sous la dépendance de l'alimentation. Les recherches que nous avons entreprises chez les différents individus nous ont amené à

considérer la cholestérinémie comme généralement comprise entre 1 gr. 20 et 1 gr. 80 chez l'homme normal. Si le régime est particulièrement riche en graisse ou en cholestérine, on peut observer des chiffres supérieurs à 2 grammes comme ceux rapportés récemment par Widal, Weill et Laudat à la suite d'un repas comportant 50 grammes de beurre, mais jamais, dans n'importe quelle condition alimentaire nous n'avons trouvé de chiffres inférieurs à 1 gr. 20.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux de Lemoine et Gérard. Examinant le sérum de trois individus soumis à un régime hypocholestérinique, ces auteurs ont observé 1 gr. 43 comme chiffre maximum, et après deux jours d'un régime pauvre en cholestérine (pommes de terre et pâtes), il ont obtenu les taux extrêmement faibles de 0 gr. 48, 0 gr. 98 et 0 g. 83. Ce sont là des chiffres que l'on ne voit que chez les grands infectés, malades à hypocholestérinémie manifeste, et que nous nous refusons à admettre chez l'homme sain, soumis à n'importe quel régime alimentaire.

A l'état physiologique, l'équilibre cholestérinique n'est pas rompu sous l'influence de la marche ou du sommeil. Rouzaud et Cabanis examinant 9 sujets sains soumis à une marche de 20 à 30 kilomètres en moyenne, sans repos, mais n'ayant entraîné aucune fatigue, n'ont pas constaté de modification sensible du taux de la cholestérinémie. De même chez 9 sujets sains, l'influence du sommeil, sans cauchemars, a été nulle sur le taux de la cholestérinémie. Ces auteurs ont observé également que tout au moins dans les conditions nor-

males de l'alimentation, il n'existe pas de crise cholestérinémique après le repas, et que le taux de la cholestérine est sensiblement le même dans le sérum prélevé avant le repas et dans le sérum recueilli 4 ou 5 heures après un repas dans la composition duquel entre même de la cholestérine.

Chez le chien, l'étude détaillée de la cholestérinémie dans ses rapports avec la richesse en cholestérine du régime alimentaire nous a conduit aux constatations suivantes :

Exp. I. — Chien de 7 kilogr. 200. Ingère chaque jour à midi un repas composé de :

Cholestérine	1 gr.
Beurre	75 gr.
Viande	200 gr.

On dissout la cholestérine dans le bœurre fondu et on y mélange ensuite la viande. Dans le courant de la journée, l'animal absorbe à volonté de l'eau et de la soupe maigre.

La cholestérine est dosée chaque jour dans le sérum prélevé quatre heures après le repas de cholestérine et tous les deux jours dans les matières fécales que l'on délimite à l'aide du phosphate de chaux.

Le régime est poursuivi pendant 14 jours.

La courbe 3 retrace l'évolution de la cholestérinémie qui de 1 gr. 82 qu'elle était avant l'institution du régime s'est élevée rapidement au-dessus de 3 grammes et s'est maintenue aux environs de ce taux pendant toute la durée de l'alimentation spéciale.

Par contre, la cholestérine fécale s'est maintenue sensiblement à son chiffre normal quotidien (0 gr. 15 à 0 gr. 40) démontrant ainsi l'absorption intégrale de la cholestérine

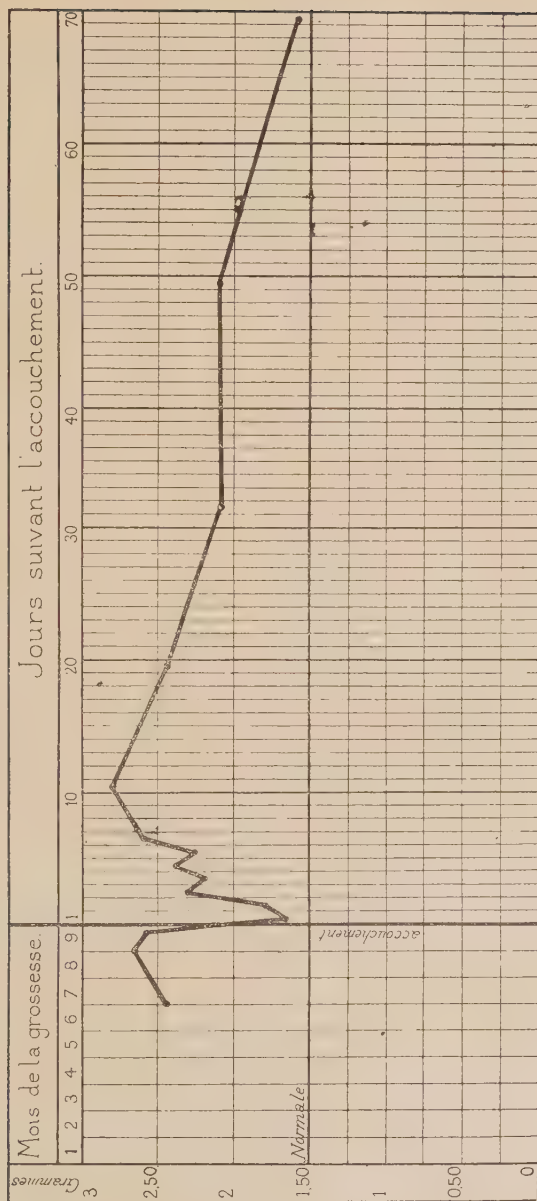


Fig. 3. — Courbe de l'hypercholestérinémie chez la femme gravis.

administrée. Du reste, cette cholestérine fécale était constituée presque uniquement par de la coprostérine.

EXP. II. — Chien de 8 kilogr. 600. Ingère chaque jour à midi un repas composé de :

Cholestérine	2 gr.
Beurre	75 gr.
Viande	200 gr.

préparé comme précédemment.

Le régime dure pendant 5 jours au bout desquels l'animal est remis à son régime hydrocarboné initial.

La courbe 4 montre l'élévation progressive de la cholest-

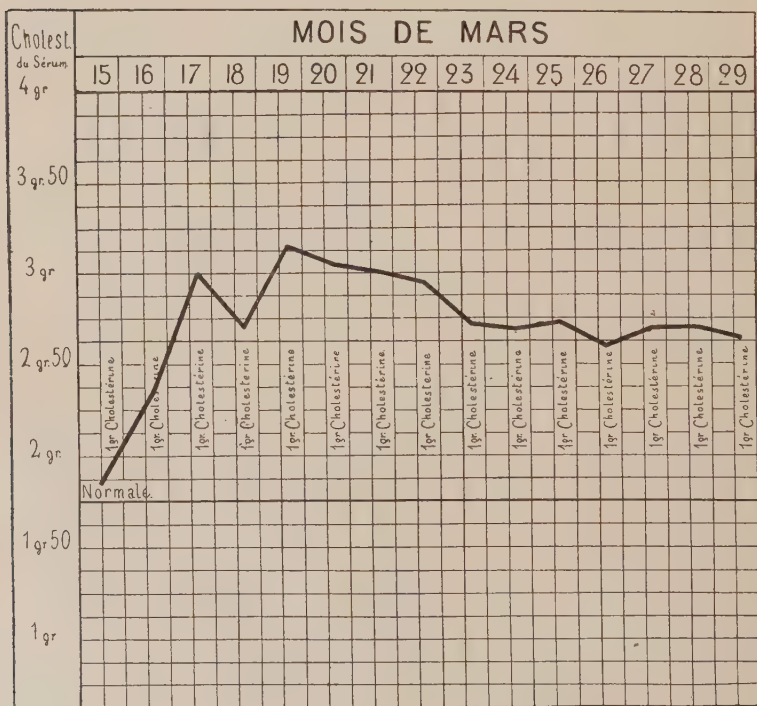


Fig. 4. — Hypercholestérolémie d'origine alimentaire chez le chien.

térine qui de 1 gr. 80 est passée à 3 gr. 80 sous l'influence du régime cholestérinique et son retour rapide à la normale aussitôt la cessation de ce régime.

L'élimination fécale moyenne a été de 1 gr. 52 par jour, indiquant une absorption quotidienne de 1 gramme environ, c'est-à-dire sensiblement égale à celle de l'expérience précédente. La cholestérine fécale était constituée ici par un mélange de cholestérine et de coprostérine.

Exp. III. — Chienne de 7 kilogr. 600. Ingère chaque jour à midi dans les mêmes conditions que dans les expériences précédentes :

Cholestérine	1 gr.
Beurre	50 gr.
Viande	150 gr.

Durant les 10 jours que dura le régime, il n'y eut aucune augmentation de la cholestérinémie qui s'est maintenue constamment autour de son chiffre initial 2 gr. 10. Afin de voir si l'animal était absolument réfractaire à l'influence alimentaire, il reçut les jours suivants une fois 5 grammes et une autre fois 10 grammes de cholestérine sans plus de succès. Malgré ces doses énormes, le taux de la cholestérinémie est dans ce cas resté stationnaire dans le sérum.

Exp. IV. — Chien de 6 kilogr. 800. Absorbe dans les mêmes conditions que précédemment 1 gramme de cholestérine par jour. Les prises de sang sont faites comme toujours 4 heures après le repas.

Pendant les 11 jours de ce régime, on n'observe encore aucune modification appréciable de la cholestérinémie qui reste aux environs de 1 gr. 80.

Le douzième jour, le chien absorbe 5 grammes de cholestérine dans son repas et 10 grammes le quatorzième jour sans que s'en suive une augmentation bien sensible de sa cholestérinémie, le taux du sérum étant passé de 1 gr. 65 à 2 gr. 10.

Les jours suivants, l'animal est soumis à la diète hydrique et le chiffre de sa cholestérinémie tombe alors à 1 gr. 25 — et 1 gr. 30.

On le remet ensuite pendant dix jours au régime quotidien de 1 gramme de cholestérine. La cholestérinémie s'élève alors à 2 gr. 70 le second jour, mais ne se maintient pas à ce taux et ne tarde pas à revenir à la normale, malgré la persistance du régime.

Ainsi donc, consécutivement à l'administration d'un régime alimentaire riche en cholestérine, *l'hypercholestérinémie apparaît dans la règle, mais elle n'est cependant pas fatalement obligatoire et peut faire défaut dans certains cas.*

Inversement, *l'hypercholestérinémie peut s'observer à la suite d'un régime non spécialement cholestérinique, mais riche en graisses, sans que l'on puisse trouver l'explication de ce fait, dans le simple apport de la cholestérine alimentaire.* C'est ce que montrent par exemple les expériences rapportées par Widal, Weill et Laudal. Prélevant le sérum chez des sujets sains à jeun depuis quinze heures, puis chez les mêmes sujets, trois ou quatre heures après un repas composé de viande, pommes de terre et pain, additionnés de 50 grammes de beurre, ces auteurs ont trouvé les chiffres suivants :

	LIPÉMIE	CHOLESTÉRI- NÉMIE	LÉCITHI- NÉMIE
	—	—	—
I { A jeun	6.68	1.95	1.40
{ Après repas de graisse.	10.39	2.60	2.10
II { A jeun	6.07	1.74	1.19
{ Après repas de graisse.	8.72	2.21	1.55

Or, si on fait le compte de la quantité de cholestérine contenue dans les aliments, on trouve un chiffre inférieur à 0 gr. 50, tandis que l'augmentation de la cholestérine sanguine a été de 0 gr. 65 dans le premier cas et de 0 gr. 47 dans le second cas *pour chaque litre de sérum*. L'énorme disproportion qui existe ici entre l'apport alimentaire de cholestérine et l'augmentation relativement considérable de la cholestérine dans l'organisme ne peut s'expliquer dans ces cas que par la *formation d'une certaine quantité de cholestérine aux dépens des graisses ingérées*. Nous reviendrons d'ailleurs longuement sur cette question capitale de la cholestérinogénèse et nous chercherons à préciser au niveau de quels organes se forme la cholestérine du sérum.

Mais ce que nous pouvons déjà dire, c'est que dans chaque cas particulier, l'hypercholestérinémie alimentaire est régie par un *facteur individuel* qui semble limiter ou au contraire exagérer ses effets, et qui marque l'aptitude de l'organisme à réagir à l'incitation alimentaire.

Ajoutons, également que contrairement aux hypercholestérinémies pathologiques d'origine purement endogène, qui sont liées à un hyperfonctionnement permanent des centres formateurs de la cholestérine sanguine, l'hypercholestérinémie alimentaire est transitoire et revient à la normale aussitôt la cessation du régime alimentaire spécial.

Voici pour terminer, et à titre de document, qui pourra trouver son utilité dans la prescription des régimes

la teneur en cholestérine de différents aliments usuels (tableau 9) :

TABLEAU 9. — Teneur p. 1000 en cholestérine des principaux aliments. (A. GRIGAUT).

	CHOLESTÉRINE POUR 1.000 GRAMMES DE SUBSTANCE FRAICHE
Viande de veau	0 gr. 60
— porc	—
— mouton.	0 gr. 80
— cheval	—
— bœuf	—
Cœur de veau	1 gr. 50
Foie de veau	2 gr. 50
Ris de veau	2 gr. 80
Rognons de veau	3 gr. 50
Mou de veau	4 gr. 50
Cervelle de veau	20 gr.
Lait de vache	0 gr. 25
Beurre de vache	4 gr.
Jaune d'œuf.	20 gr.
1 jaune d'œuf contient 0 gr. 25 de cholestérine.	

2°. Influence de l'état gravidique et puerpéral.

Avec A. Chauffard et Guy-Laroche, nous avons montré qu'il y avait une augmentation du taux de la cholestérinémie pendant toute la durée de la grossesse et de l'état puerpéral. Dans des recherches publiées parallèlement aux nôtres, à Vienne, Neumann et Hermann sont arrivés à des conclusions analogues. La technique suivie par ces auteurs consistait à ajouter à 1 centimètre cube de sérum sanguin 10 centimètres cubes d'un mélange de chloroforme et d'acide sulfurique

concentré. De l'apparition ou de l'absence de coloration rouge, ils concluaient à l'existence d'une plus ou moins grande quantité de lipoïdes dans le sérum. Cette réaction qui rappelle la réaction de Salkowski (cholestérine, chloroforme et acide sulfurique) permettait de penser qu'il s'agissait là de cholestérine. D'autre part, Frankel examinant les cristaux vus par Neumann dans le sang des femmes gravides, avait pu les identifier à des éthers de la cholestérine.

Mais ces recherches ne donnaient qu'une indication générale sur l'évolution de la lipoidémie chez la femme enceinte. Les dosages que nous avons pratiqués dans le service de M. le Professeur Bar, nous ont donné les résultats numériques suivants :

Dans une première période de la grossesse, comprise entre le début de l'état gravidique et le septième mois, nous avons trouvé chez des femmes enceintes de un à deux mois 2 gr. 50 et 2 gr. 70; de deux à trois mois 2 gr. 10, 1 gr. 60, 1 gr. 70; de trois à quatre mois 1 gr. 20, 2 gr. 20, 1 gr. 70; de quatre à cinq mois 1 gr. 90, 2 gr. 10; de cinq à sept mois 1 gr. 60, 3 grammes, 3 grammes, 4 grammes.

L'on voit ainsi que, au cours des sept premiers mois de la grossesse, six femmes sur quatorze, soit près de la moitié ont un chiffre de cholestérine dans le sérum sanguin supérieur à 2 grammes.

A la période suivante, pendant les deux mois qui précèdent la parturition, l'hypercholestérinémie est un fait presque constant. C'est ainsi que sur 32 femmes examinées, deux fois seulement la cholestérine resta

inférieure à 2 grammes. Comprise dans les autres cas entre les chiffres de 2 à 3 gr. 40, elle répondait à un taux moyen de 2 gr. 50. L'hypercholestérinémie est donc la règle à la fin de la période gravidique; elle se continue jusqu'à l'accouchement, comme en témoignent les dosages opérés à des moments plus ou moins rapprochés de la parturition et pendant le travail.

Après l'expulsion du fœtus et dans les six jours qui suivent, on voit en général la courbe de la cholestérinémie osciller et subir des dépressions qui la ramènent dans des limites normales. Ces dépressions accompagnent surtout la fin de la première journée et la seconde qui suivent l'accouchement, puis l'hypercholestérinémie réapparaît graduellement et vers le onzième jour des couches elle a retrouvé sa fréquence et son intensité primitives.

C'est ainsi que nous avons trouvé un chiffre de cholestérine normal, 3 fois sur 7 cas, dans les quatre à six heures qui suivent l'accouchement; 9 fois sur 13 cas examinés à la fin de la première journée et pendant la deuxième; 5 fois sur 14 cas aux troisième et quatrième jours; 4 fois sur 12 cas aux cinquième et sixième jours; enfin 2 fois seulement sur 15 cas du septième au trentième jours après l'accouchement. La courbe 5 représente l'évolution réelle de la cholestérinémie chez une primipare normale, et montre bien la dépression *post-partum* de l'hypercholestérinémie.

Enfin, à une période plus reculée, l'état hypercholestérinémique persiste encore pendant un certain temps. Son intensité moyenne, néanmoins, va en diminuant, et

en général, vers la fin du deuxième mois, le sérum sanguin a repris sa teneur normale en cholestérine.

Dans le tableau 10 sont réunis les pourcentages des sérums examinés, suivant que leur teneur en cholestérine s'est montrée inférieure ou supérieure à 2 grammes pour

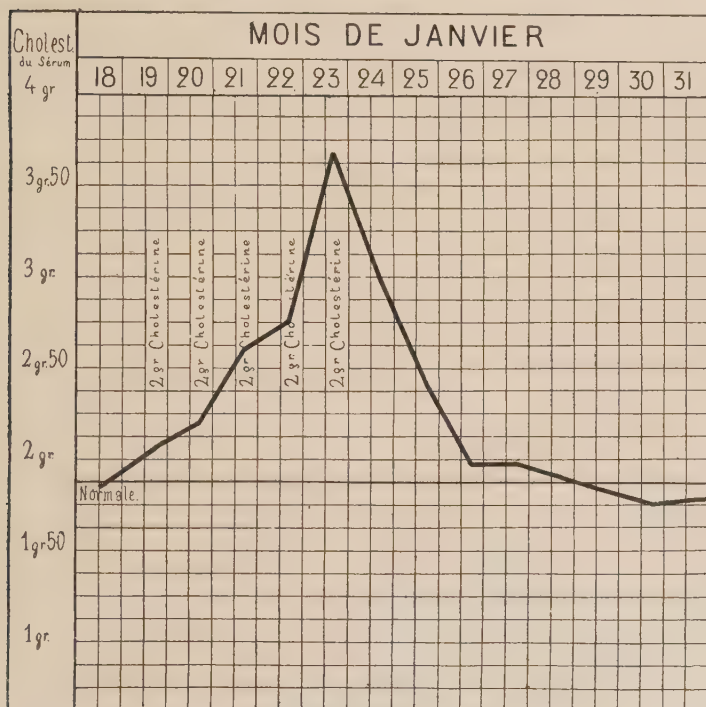


Fig. 5. — Hypercholestérinémie d'origine alimentaire chez le chien.

chaque période de la grossesse. On voit ainsi que la courbe évolutive de la cholestérinémie, obtenue en faisant la moyenne de la totalité des cas étudiés, reproduit dans son ensemble la courbe réelle de la figure 5.

TABLEAU 10. — Pourcentage des sérums hypercholestérimiques aux différentes époques de la grossesse et de la puerpéralité.

DATE DES EXAMENS DE SANG	SÉRUMS dont la teneur en cholestérine est au-dessus de 2 gr.	SÉRUMS dont la teneur en cholestérine est au-dessous de 2 gr.
Sept premiers mois.	58 ‰	42 ‰
8 ^e et 9 ^e mois.	94 —	6 —
Heures qui suivent l'accouchement.	58 —	42 —
1 ^{er} et 2 ^e jours après accouchement.	31 —	69 —
3 ^e et 4 ^e jours	64,5 —	35,5 —
5 ^e et 6 ^e jours.	66,7 —	33,3 —
Du 6 ^e au 30 ^e jours.	86,7 —	13,3 —
Du 30 ^e au 60 ^e jours.	50 —	50 —
Après le 60 ^e jours	23 —	75 —

L'allaitement, pas plus d'ailleurs que l'âge des gravidiques ou le nombre de leurs grossesses antérieures, ne nous a paru influer sur l'hypercholestérimémie, ni régler son intensité. Nous n'avons non plus trouvé au cours de ces recherches, aucun rapport entre le chiffre de l'hypercholestérimémie et l'état sublactescent du sérum, état qui, on le sait, est assez fréquent dans la période qui avoisine la parturition.

Chez 14 femmes en couches, nous avons pu doser la teneur en cholestérine du sérum obtenu avec le sang s'écoulant de l'extrémité placentaire du cordon ombilical sectionné avant la délivrance. Le sang examiné correspond au sang de la veine ombilicale qui se rend du placenta au fœtus. Le chiffre le plus élevé dans ces

13 cas a été de 0, 85 p. 100, le plus faible de 0, 35, la teneur moyenne étant de 0, 55. Ces variations individuelles ne nous ont paru avoir aucun rapport défini avec le taux plus ou moins élevé de la cholestérinémie maternelle.

La cholestérinémie de la veine ombilicale est donc beaucoup plus faible que la cholestérinémie maternelle, bien qu'elle atteigne encore un degré assez élevé et reste très supérieure à un simple échange dialytique. Le placenta, pour la cholestérine, comme pour beaucoup d'autres produits, joue le rôle d'un organe d'élaboration, d'une véritable *glande* destinée à subvenir aux besoins du développement fœtal.

L'augmentation de la cholestérine du sang n'est pas un fait isolé au cours de la grossesse. On sait depuis les recherches de Bar et Daunay que l'organisme maternel accumule dès les premiers jours de la gravidité des matériaux destinés à *subvenir aux besoins du fœtus*. Il se produit ainsi des réserves portant à la fois sur les substances azotées, phosphorées, calciques, sulfurées. Capaldi a constaté de même que le sérum de la chienne gravide est environ deux fois plus riche en graisse que celui de la chienne normale.

Mais l'augmentation de la cholestérine du sérum ne remplit pas seulement un but de nutrition chez la femme enceinte et semble jouer également un *rôle antitoxique*. En effet, tandis que les substances de réserve signalées par Bar et Daunay reviennent immédiatement et définitivement à la normale aussitôt l'expulsion du fœtus, la baisse de la cholestérinémie au contraire n'est que de

courte durée et l'hypercholestérimie se réinstalle bientôt. Par un processus analogue à celui que l'on voit évoluer au cours de l'infection, l'organisme semble ainsi réagir contre les intoxications déterminées par la parturition.

CHAPITRE III

VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE LA CHOLESTÉRINÉMIE

L'étude clinique de la cholestérinémie que nous avons entreprise avec M. le Professeur Chauffard, en collaboration avec Guy-Laroche, et Charles Richet fils, est à la base de nos recherches actuelles sur le cycle de la cholestérinémie; aussi avant de pénétrer plus avant dans le sujet, croyons-nous utile de rappeler succinctement les résultats de nos premières constatations.

Depuis trois ans, toutes les catégories de malades entrés dans le service de M. le Professeur Chauffard ont été examinées *systématiquement* au point de vue du taux de la cholestérinémie. Ces recherches permettent immédiatement de diviser les maladies en deux groupes distincts : les maladies s'accompagnant de troubles profonds de la cholestérinémie et les maladies qui ne nous ont pas paru modifier sensiblement le taux de la cholestérine sanguine.

I. — Affections ne paraissant pas avoir de rapport direct avec les variations de la cholestérinémie.

1° Les épanchements pleuraux et ascitiques. — 63 cas consistant en :

26	pleurésies	séro-fibrineuses
4	—	hémorragiques.
2	—	biliaires.
5	—	purulentes.
2	hydropneumothorax.	
18	ascites	séreuses.
3	—	hémorragiques.
3	—	biliaires (cholestérinémie, 1 gr. 72 à 1 gr. 85).

Le taux de la cholestérinémie est dans la règle normal.

Dans les formes récidivantes, on observe fréquemment à la période terminale de la maladie un abaissement de la cholestérinémie consécutif à l'état de cachexie lente et progressive qui s'empare de ces sujets.

2° Les cardiopathies. — 38 cas.

Dans les diverses affections du cœur le chiffre de la cholestérinémie est normal, à condition naturellement que l'affection ne se complique pas d'une insuffisance rénale ou hépatique dont on verra plus loin la répercussion sur le taux de la cholestérinémie.

La cholestérinémie reste également normale à la période d'asystolie, et ce fait est d'autant plus intéressant que chez une autre catégorie de malades œdémateux : les rénaux, la cholestérine sérique subit dans la règle une augmentation notable.

Il y a là un élément de diagnostic qui, dans certains cas, peut avoir son utilité.

3° La cirrhose du foie. — La cholestérinémie reste normale dans la cirrhose du foie qu'il s'agisse de cirrhose de Hanot ou de cirrhose de Laënnec et on n'observe aucune augmentation même dans les formes s'accompagnant d'un léger ictère (48 cas).

Parfois même, en raison de l'état de cachexie lente qui s'empare de ces malades, on note à la période terminale de la maladie des chiffres assez faibles de cholestérine, mais généralement s'écartant peu de la normale.

4° Le diabète. — Sur 16 diabétiques présentant des chiffres variables de glycosurie compris entre quelques grammes et 800 grammes par jour, et des chiffres également variés de dérivés acétoniques, nous avons observé une seule fois une cholestérinémie dépassant les limites normales et égale à 3 gr. 20.

MM. Apert, Péchery et Rouillard sont arrivés à des constatations analogues par l'observation de 7 cas. Il ne semble donc pas y avoir de relation directe entre la glycémie ou l'acétonémie et la cholestérinémie.

Ce n'est pas à dire que la cholestérinémie ne puisse être considérablement augmentée dans les formes s'accompagnant d'une grosse lipémie et nous avons montré tout au contraire que lipémie et hypercholestérinémie vont souvent de pair, la cholestérinémie pouvant jusqu'à un certain point servir de témoin pour le métabolisme des lipoides et constituant une réaction de groupe.

5° **La tuberculose pulmonaire.** — La cholestérinémie est constamment abaissée dans les formes à grandes oscillations thermiques atteignant 39°-40°. L'abaissement est d'autant plus accusé que l'état général du sujet est plus mauvais (30 cas). Le chiffre de cholestérinémie le plus faible que nous ayons observé au cours de nos recherches : 0 gr. 40, correspondait à un malade atteint de tuberculose osseuse avec dégénérescence amyloïde et chez lequel le dosage avait été fait quelques jours avant la mort.

Au contraire, chez le tuberculeux apyrétique ou subfébril, quelle que soit la période de la maladie, la cholestérinémie reste normale (30 cas). Ce fait montre qu'il n'y a aucune relation directe de cause à effet entre le processus de tuberculisation du poumon et l'abaissement de la cholestérine sanguine, les variations de la cholestérinémie que l'on observe dans la tuberculose n'étant que le cas particulier d'un phénomène général commun à toutes les infections.

6° **Les états cancéreux** ne semblent pas avoir une répercussion directe sur le taux de la cholestérinémie.

Dans 4 cas de cancer de l'estomac nous avons trouvé les chiffres de 2 gr. 40, 2 gr. 20, 1 gr. 80, 1 gr. 75.

Dans 1 cas de cancer du rein : 1 gr. 50.

Dans 2 cas de cancer du foie avec ictère : 5 gr. 76 et 1 gr. 92.

Dans 2 cas de cancer de la vésicule avec ictère intense : 5 gr. 40 et 2 gr. 25.

Dans 3 cas de cancer du pancréas sans ictère : 1 gr. 55, 1 gr. 80 et 1 gr. 95.

Dans 4 cas de cancer du pancréas avec ictère :
2 gr. 16, 2 gr. 30, 0 gr. 71 et 5 gr. 76.

L'hypercholestérinémie n'accompagne donc pas les états néoplasiques non ictériques.

Au contraire, dans les états cancéreux s'accompagnant d'ictère, elle s'observe avec la même fréquence que dans l'ictère hépatogène en général, mais son apparition consécutive à l'apparition de l'ictère n'a aucun rapport avec le processus cancéreux.

7° L'ictère hémolytique. — Contrairement à l'ictère hépatogène il évolue sans augmentation du taux de la cholestérine (5 cas d'ictères congénitaux; 3 cas d'ictère hémolytique acquis). On voit ainsi l'opposition si nette entre les ictères hémolytiques et les ictères d'autre nature se poursuivre sur le terrain même de la cholestérinémie.

8° Le saturnisme. — Chez 4 malades atteints de coliques de plomb sans albuminurie, nous avons trouvé des chiffres normaux.

Il va sans dire que ces faits ne préjugent en aucune façon de l'hypercholestérinémie qui s'installe chez ces sujets consécutivement à l'apparition d'une néphrite, affection qui, on le sait, s'accompagne d'hypercholestérinémie.

9° L'intoxication oxy-carbonnée. — Dans 3 cas terminés par la mort, la cholestérinémie dosée dans la saignée faite pendant le coma s'est montrée normale.

10° **Les maladies vénériennes.** — Pas de modifications de la cholestérinémie dans la blennorrhagie, d'une manière générale.

Dans la syphilis au début, MM. Gaucher, Paris et Desmoulières ont trouvé également un taux de cholestérine sensiblement normal.

Dans la syphilis ancienne, ces auteurs signalent dans la règle une légère augmentation du taux de la cholestérinémie.

11° **Le kyste hydatique.** — 4 cas du foie, 1 cas du poumon avec cholestérinémie normale.

12° **Les leucémies.** — 5 cas avec énorme destruction leucocytaire sans modification de la cholestérinémie.

13° **Maladie d'Addison.** — Dans 3 cas de maladie d'Addison avec pigmentation typique et grande asthénie, nous avons trouvé les chiffres de 1 gr. 60, 1 gr. 65 et 3 grammes.

Il est difficile de tirer de ces faits, trop peu nombreux, une relation quelconque entre la maladie d'Addison et la cholestérinémie.

II. — Maladies ayant une répercussion directe sur le taux de la cholestérinémie.

Les maladies dont l'évolution s'accompagne dans la règle de modifications dans le taux de la cholestérinémie se rapportent aux trois groupes principaux des *infectés*, des *brightiques* et des *hépatiques*. Dans les deux premiers groupes, comme nous le verrons plus

loin, ces modifications ont pour point de départ les organes formateurs de la cholestérine; dans le dernier, au contraire, elles sont liées à une insuffisance de la fonction secréto-excrétrice du foie.

1° La cholestérinémie dans l'infection.

Le taux de la cholestérine subit de profondes variations au cours de l'infection. Si on cherche à classer les formes de la réaction cholestérinémique d'après les différentes maladies, on est frappé du polymorphisme que peut revêtir la courbe de la cholestérine sanguine au cours de la même infection. Sans doute, il est courant, comme pour la fièvre typhoïde, par exemple, de voir un certain type de courbe se dessiner, mais ce type en rapport avec la forme la plus habituelle de la maladie se modifie avec les formes plus graves ou plus légères. Au contraire, si on considère l'infection non plus d'après sa nature, mais d'après son degré de gravité les différents types de la réaction cholestérinémique s'ordonnent parfaitement et telle réaction qui pour un état infectieux déterminé se présente avec son type complet sera au contraire à peine esquissée pour un état moins grave et nulle pour un état bénin. Deux facteurs surtout semblent régir la courbe réactionnelle cholestérinémique et lui imprimer ses caractères; ce sont l'*intensité* et la *durée* de l'infection. On peut ainsi distinguer trois types principaux de réaction correspondant aux infections légères, avec infections de moyenne gravité et aux infections graves.

Dans l'infection légère, le taux de la cholestérinémie est peu ou pas modifié. Voici, par exemple, un cas d'érysipèle de la face abortif avec défervescence au quatrième jour, où la cholestérine du sérum s'est maintenue constamment au taux normal de 1 gr. 50 (fig. 6). C'est le cas également de tous les tuberculeux apyrétiques ou subfébriles, chez lesquels il n'y a pas d'abaissement dans le taux de la cholestérinémie.

Si la cholestérinémie est, en effet, constamment abaissée chez le tuberculeux présentant une température de 39 à 40° avec grandes oscillations thermiques, *on n'observe au contraire aucun abaissement dans la tuberculose apyrétique ou subfébrile*, quelle que soit la période de la maladie. Ce fait montre qu'il n'y a aucune relation directe de cause à effet entre le processus de tuberculisation du poumon et l'abaissement de la cholestérine sanguine. L'hypocholestérinémie constante de certains tuberculeux, n'est ainsi que le cas particulier d'un phénomène général que nous allons voir apparaître au cours de toutes les infections prenant un caractère de gravité exceptionnelle.

L'infection est-elle un peu plus grave? On voit alors apparaître *pendant la période d'état* une hypocholestérinémie plus ou moins accusée. Voici, par exemple, un second cas d'érysipèle plus sérieux que le précédent et avec défervescence classique au septième jour. La cholestérinémie au quatrième jour, en pleine période fébrile tombe à 1 gr. 10; au neuvième jour, elle remonte au chiffre normal de 1 gr. 50 et s'y maintient au onzième jour (fig. 7).

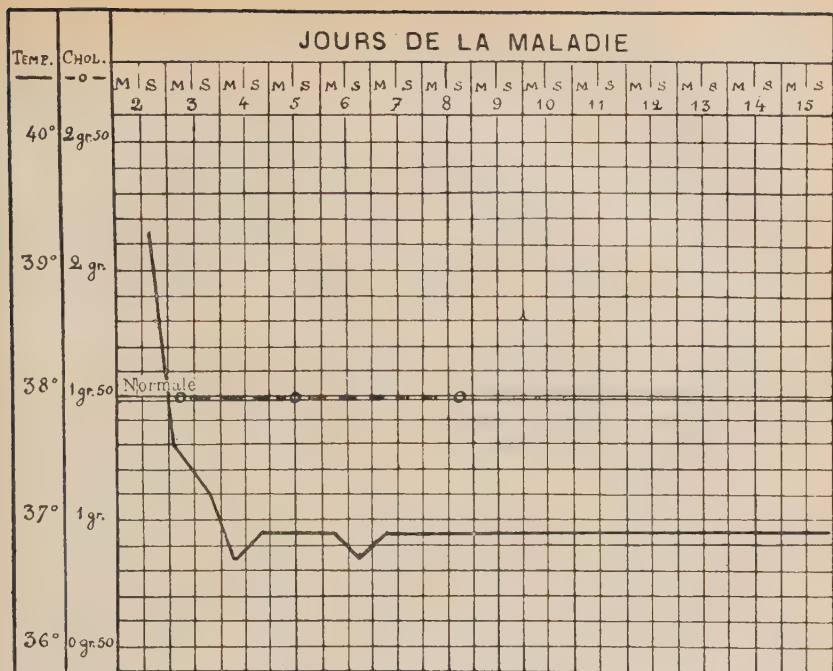


Fig. 6. — Erysipèle de la face.
Forme abortive sans modification du taux de la cholestérinémie.

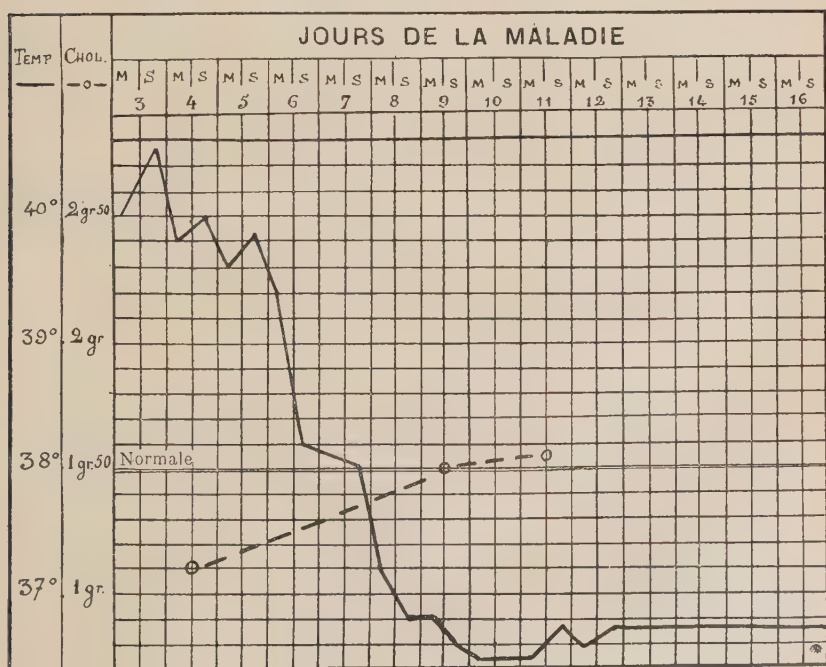


Fig. 7. — Erysipèle de la face.
Réaction hypocholestérinémique légère avec retour rapide à la normale.

Même évolution et même courbe dans une rougeole normale (fig. 8) et dans une pneumonie franche (fig. 9). Cependant, dans ce dernier cas, l'infection déjà plus grave donne un tracé caractéristique : avant la pneu-

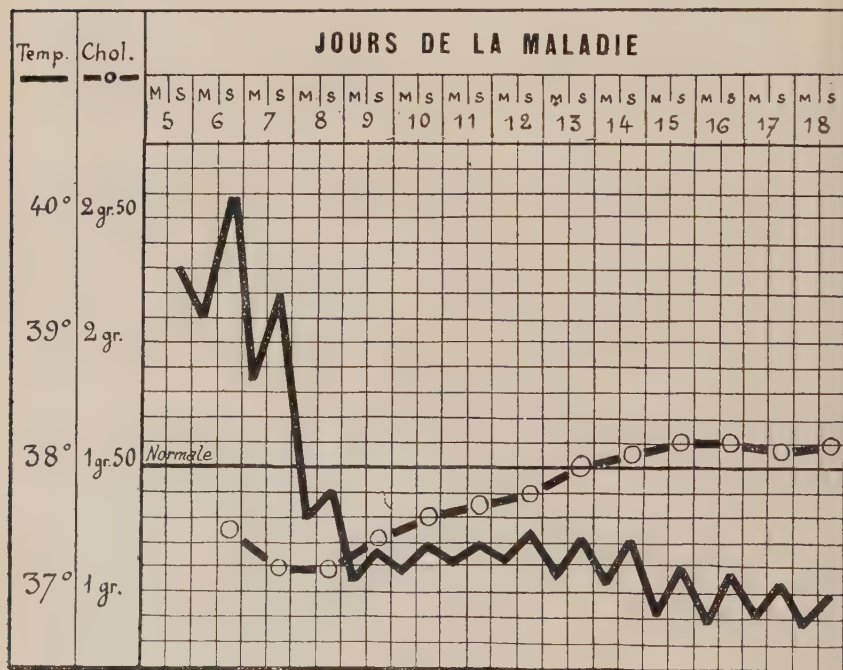


Fig. 8. — Rougeole normale.

Réaction hypocholestérinémique légère sans réaction secondaire hypercholestérinémique.

monie, chiffre normal; pendant la période fébrile, hypocholestérinémie très marquée et descendant à 0 gr. 80; dès la défervescence effectuée, réascension cholestérinémique à 1 gr. 70, puis à peu près fixe à 1 gr. 50.

C'est là un mode de réaction très fréquent, dans les

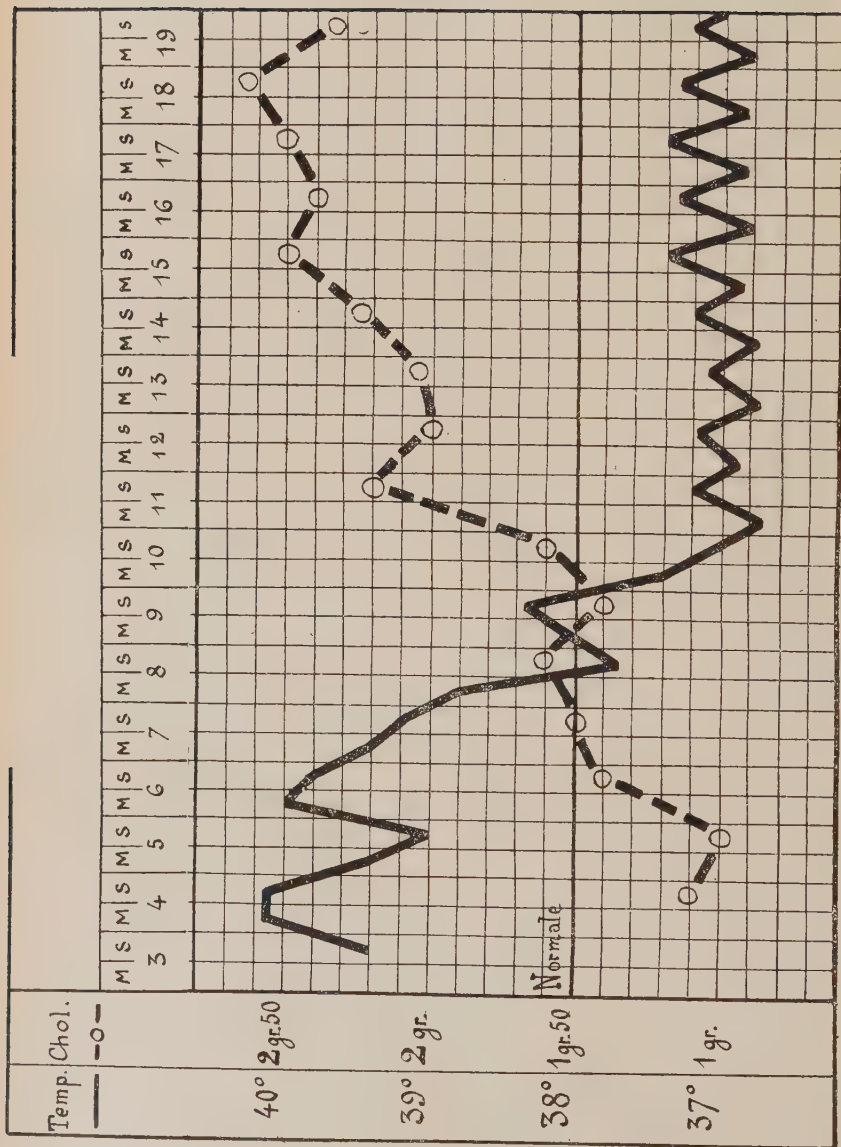


Fig. 41. — Pneumonie franche.

JOURS DE LA MALADIE

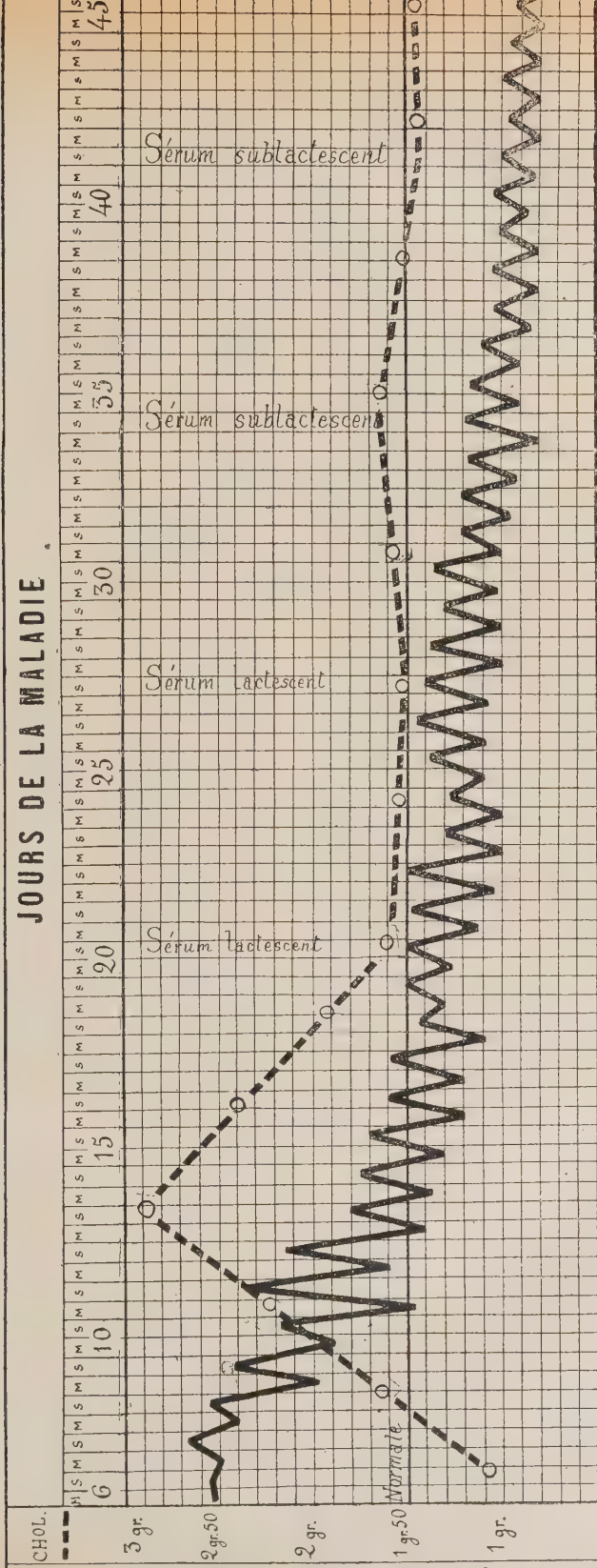


Fig. 12. — Fièvre typhoïde.

Réaction hypocholestérinémique d'infection, suivie d'une réaction hypercholestérinémique intense, puis du retour au taux normal.

Signalons que cette règle n'est pas sans quelques exceptions. Tantôt l'hypercholestérinémie secondaire est peu prononcée ou fait défaut et tantôt c'est la dépression initiale de la courbe qui ne s'observe pas. Ce der-

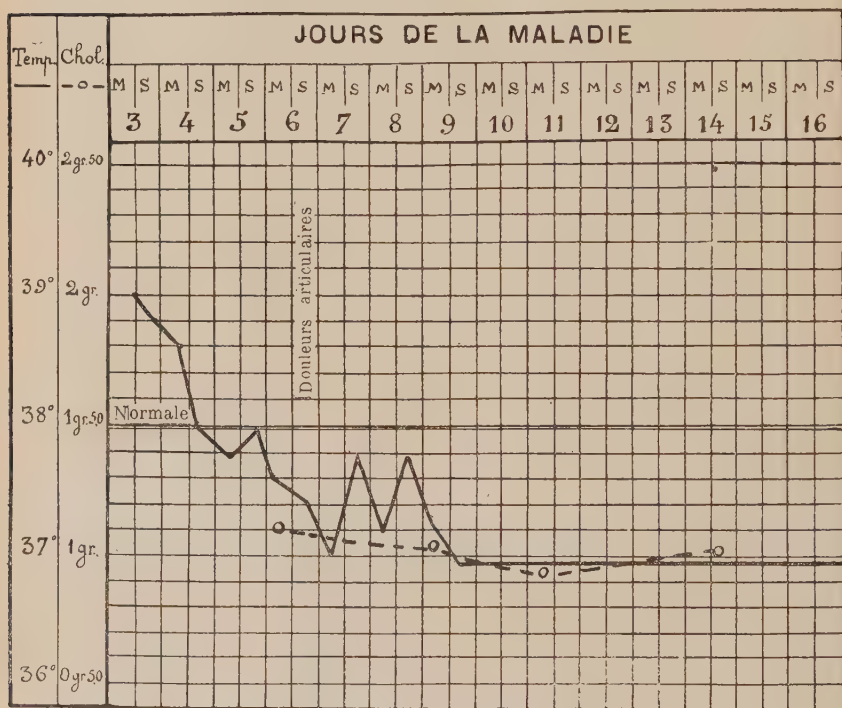


Fig. 13. — Scarlatine avec pseudo-rhumatisme articulaire.
Réaction hypocholestérinémique d'infection.

nier fait nous paraît très rare et nous n'en avons constaté qu'un cas : au cours d'une fièvre typhoïde très grave et terminée par la mort au dixième jour et dans laquelle la température resta constamment supérieure à 40°, on nota les deux chiffres de cholestérine suivants sensible-

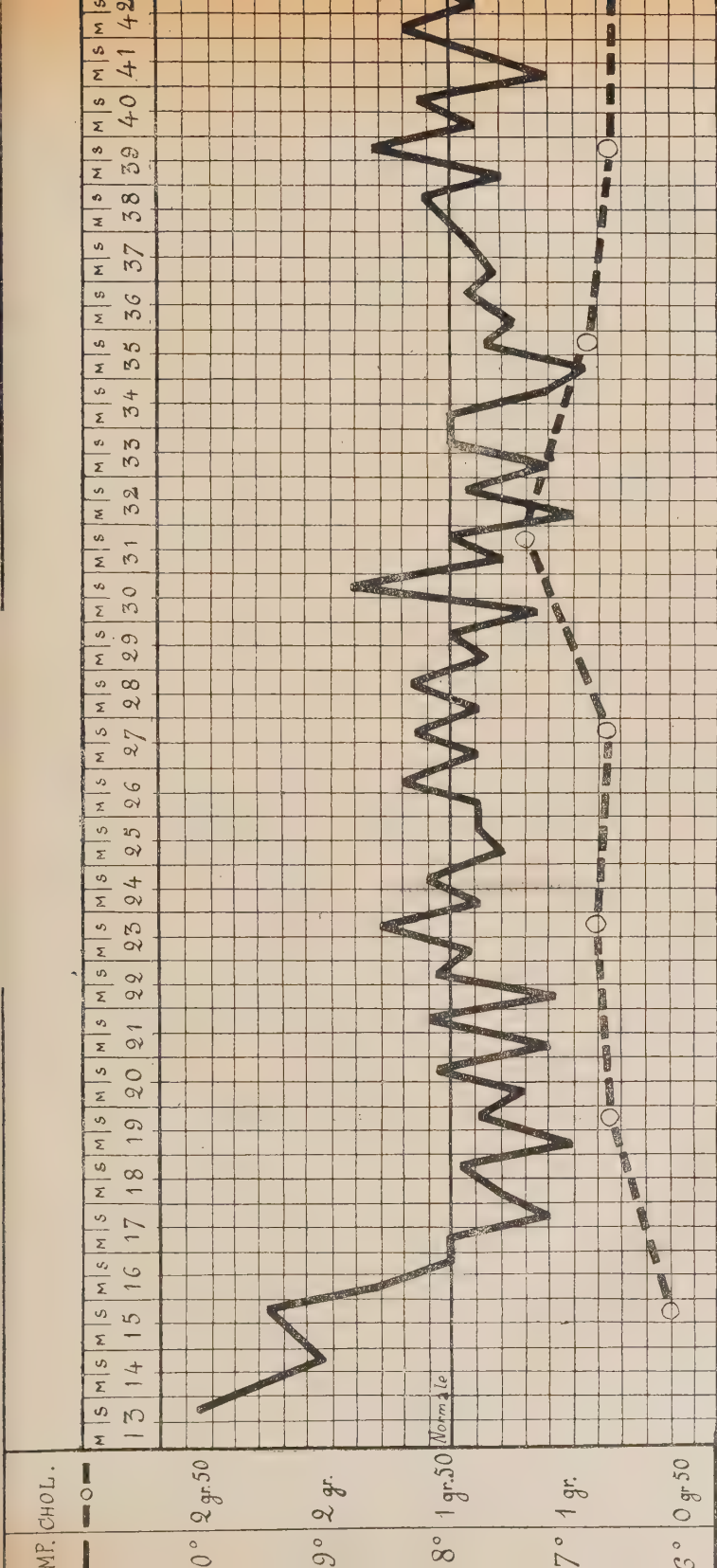


Fig. 14. — Endocardite septique.
 Réaction hypocholéstérinémique d'infection sans réaction hypercholéstérinémique secondaire
 Mort le quarante-sixième jour de la maladie.

ment normaux, 1 gr. 30 au quatrième jour et 1 gr. 60 au neuvième.

Les 4 cas de scarlatine que nous avons observés nous ont donné des réactions variables suivant les allures, très variables également, de la maladie et les complications si fréquentes qui peuvent l'accompagner. La fig. 13 nous montre une hypocholestérinémie durable, dont nous n'avons pu saisir la terminaison, le malade étant sorti guéri de l'hôpital avant la phase d'ascension secondaire.

Dans les infections très graves ou prolongées, la cholestérinémie s'abaisse considérablement pour revenir ensuite à la normale, mais sans présenter son ascension secondaire. Ces faits sont faciles à observer au cours de la fièvre typhoïde ou par suite d'une aggravation (3 cas de perforation) ou d'une prolongation de la maladie (2 cas de rechute) : la cholestérinémie s'abaisse brusquement, pour revenir à la normale au moment de la défervescence, sans se livrer à l'ascension secondaire habituelle au cours de cette maladie (fig. 14).

Dans les infections prolongées, à marche subaiguë et dont la mort est la terminaison fatale, on comprend que la courbe cholestérinémique reste constamment au-dessous de la normale; impuissant à s'immuniser contre l'infection, l'organisme n'ébauche que d'insuffisantes réactions. Ainsi dans 1 cas d'endocardite septique (fig. 15), le chiffre de la cholestérine est resté très faible tout le temps. Parti de 0 gr. 60 au quinzième jour, il s'est fixé ensuite à 1 gramme environ, a remonté à 1 gr. 20 au trente-et-unième jour pour redescendre

ensuite définitivement au-dessous de 1 gramme. De même dans 1 cas de *tuberculose osseuse avec dégénérescence amyloïde*, le taux de la cholestérine resta dans des chiffres très faibles, les plus faibles que nous ayons rencontrés au cours de nos recherches : 0 gr. 63, 0 gr. 50, 0 gr. 40. Citons encore 1 cas de septicémie mortelle à point de départ angineux, où nous avons trouvé 0 gr. 85 de cholestérine dans le sérum prélevé un peu avant la mort.

En résumé, on peut donc conclure que l'hypocholestérinémie est la règle pendant les périodes fébriles des infections aiguës, et qu'il semble exister un certain rapport proportionnel entre l'intensité du choc infectieux et l'abaissement du taux cholestérinémique. Cela ne veut pas dire que, à lui seul, le chiffre faible de la cholestérine soit un élément suffisant de pronostic et telle pneumonie guérit sans encombre qui donne en pleine période fébrile un chiffre de 0 gr. 50 seulement. La durée de cette hypocholestérinémie est réglée par la durée de l'infection; courte dans la pneumonie, elle est plus prolongée dans la fièvre typhoïde. Enfin, au moment de la défervescence, dans les infections de moyenne gravité, se produit une réaction hypercholestérinémique secondaire qui fait défaut dans les infections légères comme dans les infections légères très graves.

D'une manière générale, on peut donc dire que la courbe cholestérinémique dans l'infection est jusqu'à un certain point proportionnée à la courbe thermique dont elle suit l'évolution; mais *les deux courbes se des-*

sinent en sens inverse et s'entrecroisent au moment de la défervescence.

La cholestérinémie suit pendant l'infection une évolution en rapport avec celle des autres processus réactionnels. L'hypocholestérinémie de la période d'état coïncide avec l'époque de moindre résistance de l'individu. C'est le moment où l'organisme cède devant l'intensité des phénomènes toxi-infectieux; c'est la période anergique ou de moindre réaction décrite dans la rougeole, par Von Pirquet; c'est le moment où le sérum des typhiques se montrent *favorisant* dans les expériences de P. Courmont et Dufourt.

Au contraire, au début de la convalescence, au moment où l'organisme se libère de l'infection, l'hypercholestérinémie apparaît. C'est la période où le sérum des typhiques devient *vaccinant* (Courmont et Dufourt) et où se développent les grands processus de l'immunisation.

Les récentes recherches de Rouzaud et Cabanis sur la vaccination antityphoïque de Vincent viennent encore confirmer cette manière de voir. Ces auteurs ont relevé après chaque injection de vaccin antityphique, une réaction cholestérinémique rappelant en petit celle que nous avons décrite au cours de la fièvre typhoïde. « *Chaque injection est immédiatement suivie d'une chute en général proportionnelle à l'intensité de la réaction thermique et clinique, et suivie assez brusquement d'une ascension d'autant plus élevée que la chute a été plus profonde* ». Mais ce qu'il est curieux de constater, c'est que cette réaction hypercholestérinémique

est *étroitement en rapport avec les progrès de l'immunisation*. Très marquée pour les deux premières injections, elle est plus faible pour la troisième et nulle pour la dernière; l'organisme alors immunisé ne réagissant plus à l'incitation toxique. La courbe cholestérinémique regagne ses limites normales primitives et de nouvelles injections sont incapables de troubler son équilibre.

Ces faits mettent encore nettement en évidence le *rôle antitoxique* de la cholestérine. Est-ce à dire que c'est directement à l'augmentation de la cholestérine que le sérum de ces individus doit son immunité? Certes non, car la durée de l'hypercholestérinémie comparée à la durée de l'immunité est bien éphémère. Mais ce que l'on peut dire, c'est que *cette hypercholestérinémie accompagne les grands processus de l'immunisation et préside ainsi d'une manière qu'il reste à déterminer à l'édification des anticorps*.

2° La cholestérinémie des brightiques.

Dans la *néphrite aiguë*, on n'observe généralement pas d'augmentation de la cholestérinémie, même lorsque l'analyse chimique dénote un certain degré de rétention azotée et une augmentation de la constante d'Ambard.

Au contraire, l'hypercholestérinémie est un phénomène très fréquent au cours de la *néphrite chronique* et elle atteint parfois des chiffres considérables pouvant s'élever jusqu'à 15 grammes et plus par litre.

Il n'y a aucun rapport évident entre l'augmentation du taux de la cholestérine du sérum et l'une quelconque des différentes manifestations qui accompagnent les états néphrétiques. C'est ainsi qu'il serait difficile de trouver une relation entre le chiffre de la cholestérine, l'intensité ou la nature des différents accidents toxiques, l'abondance des œdèmes ou le taux de l'albuminurie.

Cependant il existe nettement, tout au moins pour les chiffres extrêmes un *rapport inverse entre le taux de la cholestérinémie et le taux de la rétention azotée*. C'est ainsi que les malades qui possèdent une hypercholestérinémie notable dépassant 4 grammes ont généralement une rétention azotée très faible, inférieure à 0 gr. 80. Réciproquement, chez les azotémiques dont le chiffre de l'urée est supérieur à 2 gr. 50, le chiffre de la cholestérinémie au contraire est normal ou dépasse à peine le taux normal supérieur. Ce rapport inverse qui existe entre les deux états chimiques du sérum s'observe également bien chez le même malade; par les dosages en séries, on voit la cholestérinémie s'abaisser en même temps que croît l'urée du sérum et que le malade s'achemine vers le coma terminal; au contraire chez des malades en voie d'amélioration nous avons vu la cholestérinémie augmenter à mesure que l'azotémie rétro-cédait.

Pour les chiffres intermédiaires la cholestérinémie et l'azotémie évoluent d'une manière absolument indépendante et ne semblent affecter entre eux aucun rapport de proportionnalité.

L'hypercholestérinémie est fréquente également chez

les malades *présentant une forte hypertension* et chez lesquels l'albuminurie est peu marquée ou fait totalement défaut. C'est là un signe de plus qui permet de rattacher le syndrome d'hypertension artérielle aux autres formes du mal de Bright décrites par M. le Professeur Widal.

L'augmentation de la cholestérinémie chez les brigthiques, par opposition avec l'azotémie, ne peut être mise sur le compte d'une insuffisance de l'élimination rénale, puisque l'urine ne renferme normalement que des traces insignifiantes de cholestérine. Elle est due comme nous le verrons plus loin à une exagération des processus normaux de la cholestérinogénèse intra-organique.

M. le Professeur Chauffard a montré les rapports qui existent au point de vue de la pathogénie entre l'augmentation de la cholestérine du sérum au cours des néphrites et la *rétinite brigthique* à plaques graisseuses dont on connaît la nature cholestérinique (Lauber et Adamuck, Chauffard, De Font-Réaulx et Laroche). C'est en grande partie à l'hypercholestérinémie souvent considérable qui accompagne ces lésions qu'est dû le dépôt de cholestérine au niveau de la rétine. Les lésions de fond de l'œil très analogues que l'on rencontre chez les diabétiques et les gravidiques sont également subordonnées à la nature hypercholestérinémique du terrain sur lequel elles évoluent et ainsi s'affirment les liens pathogéniques qui unissent ces lésions.

3° La cholestérinémie chez les hépatiques.

Comme nous l'avons dit précédemment l'hypercholestérinémie fait défaut dans les *cirrhoses du foie*.

L'*ictère hémolytique* congénital ou acquis évolue également sans augmentation de la cholestérinémie, et c'est un élément de plus qui oppose les ictères hémolytiques aux ictères d'autre nature.

Au contraire, nous avons trouvé l'hypercholestérinémie habituelle dans les états qui s'accompagnent de *troubles de la sécrétion biliaire* et là comme chez les brightiques, elle peut encore atteindre des chiffres extrêmement élevés pouvant aller jusqu'à 15 grammes par litre.

D'une manière générale, il existe un certain rapport entre le taux de la cholestérinémie et l'intensité de la rétention des autres éléments de la bile. C'est ainsi que dans l'ictère catarrhal, l'*hypercholestérinémie*, la *cholalémie* et la *bilirubinémie* suivent dans la règle une évolution parallèle. Ce parallélisme toutefois n'est nullement forcé, et nombreux sont les cas où on observe une *dissociation entre la rétention de la cholestérine et la rétention des autres éléments de la bile : sels biliaires et pigments biliaires*.

On sait déjà qu'au cours des états cholémiques : sels biliaires et pigments biliaires peuvent être retenus indépendamment l'un de l'autre dans l'organisme et qu'il peut ainsi exister une dissociation entre la bilirubinémie et la cholalémie.

Il en est de même pour l'hypercholestérinémie qui

quoique apparaissant généralement chez ces malades accompagnée de la cholalémie peut néanmoins s'observer en dehors de tout état bilirubinémique ou cholalémique constituant ainsi un état isolé de la rétention biliaire.

C'est ce que l'on peut voir dans les états lithiasiques et xanthélasmiques ou une hypercholestérinémie notable peut exister en dehors de tout ictère.

Inversement dans l'ictère par rétention, l'hypercholestérinémie peut faire totalement défaut malgré l'intensité de la rétention bilirubinémique ou cholalémique.

Les dissociations que l'on observe ainsi, *même dans les ictères par rétention*, entre les éléments constitutifs de la cholémie, ne peuvent pas s'expliquer par un simple phénomène mécanique qui à un endroit quelconque de l'organe hépatique, viendrait s'opposer au cours de la bile, mais *supposent dans tous les cas une intervention active de la cellule hépatique*. C'est un point sur lequel nous reviendrons lorsque nous traiterons du rôle important qui revient à cette cellule dans le métabolisme de la cholestérine.

Une des conséquences cliniques de l'hypercholestérinémie des hépatiques est le *xanthélàsma* que l'on rattachait jusqu'ici empiriquement à la cholémie et qui, en réalité, comme l'ont bien montré Chauffard et Laroche est liée directement à l'augmentation de la cholestérine du sérum. Ces nodules, constitués par des éthers gras de la cholestérine, (Chambard, Quinquaud, Pinkus et Pick, Chauffard et Guy-Laroche) et que l'on voit apparaître chez les ictériques et les diabétiques sont dus au dépôt cutané de la cholestérine en excès dans le sang.

Une hypercholestérimémie notable est également à la base de la *lithiasé biliaire* et Chauffard a montré l'importance qui revient à cette hypercholestérimémie dans la pathogénie de cet autre dépôt local de cholestérine. Les rapports de la cholélithiasé avec la grossesse et la fièvre typhoïde, s'expliquent ainsi par l'hypercholestérimémie.

Ajoutons que l'hypercholestérimémie compagne habituelle de la cholélithiasé constitue un excellent signe différentiel pour le diagnostic des formes douteuses de la lithiasé biliaire.

TROISIÈME PARTIE

LE CYCLE DE LA CHOLESTÉRINÉMIE

CHAPITRE PREMIER

LE MÉTABOLISME DE LA CHOLESTÉRINE

On a coutume de classer la cholestérine parmi les lipoïdes, substances qui possèdent comme propriétés communes d'être solubles dans les solvants des matières grasses, mais qui appartiennent à des groupes chimiques éminemment différents. Cette classification toute physiologique trouve sa raison d'être dans les rapports de voisinage qu'affectent ces substances dans l'organisme.

La cholestérine appartient en réalité au groupe chimique des *stérines* ainsi dénommé par Abderhalden. Ce sont des *alcools non saturés, à poids moléculaire, élevé, qui, de par le rapport des atomes du carbone aux atomes d'hydrogène se placent au voisinage des polyterpènes*. Ils cristallisent dans l'éther en fines aiguilles anhydres et dans l'alcool en tablettes avec une molécule d'eau de cristallisation. Ils donnent avec l'anhydride, acétique et l'acide sulfurique concentré, des *colorations caractéristiques différentes*. Enfin ils fournissent des

produits d'addition insolubles avec la digitonine et s'opposent à l'action toxique de la saponine (Windaus).

Ce groupe est très étendu, et à lui se rattachent une foule d'alcools retirés des animaux et des végétaux, toutes les phytostérines : ergostérine, brassicastérine, fungistérine, stigmastérine, etc... et toutes les zoostérines : bombycestérine, clionastérine, spongostérine, cholestérine, coprostérine, isocholestérine.

*
* *

La cholestérine est le seul représentant de ce groupe dans l'organisme humain, et c'est grâce à ce fait que nous avons pu instituer notre procédé de colorimétrique de dosage de la cholestérine dans le sérum et dans les tissus. Dans tous les organes et les liquides de l'organisme on rencontre toujours en effet la cholestérine avec les mêmes caractères chimiques que ceux de la substance découverte en 1775 par Conradi dans les calculs biliaires.

C'est un corps blanc, inodore et cristallin, insoluble dans l'eau, dans les alcalis et dans les acides minéraux étendus. On peut cependant en préparer facilement une solution colloïdale dans l'eau. Les solutions aqueuses de savons et de sels biliaires en dissolvent une petite quantité (Gérard).

La cholestérine cristallise dans l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole et la benzine en fines aiguilles brillantes et anhydres. Elle cristallise dans l'alcool avec une molécule d'eau de cristallisation sous forme de tablettes rhombiques imbriquées présentant souvent des

arêtes brisées et des angles rentrants, caractères permettant de les reconnaître avec facilité. La solution dans l'acide acétique l'abandonne en longues aiguilles qui contiennent une molécule d'acide.

La cholestérine fond à 145°-148° et bout à 360°, mais ne peut sans décomposition être distillée sous pression normale. Elle est lévogyre $[\alpha]_D = -36,61 + 0,249 p$ en solution chloroformique. Son poids spécifique est de 1.046.

*
* *

La fonction alcoolique de la cholestérine a été découverte par Berthelot qui montra la propriété que possède ce corps de former des éthers avec les acides minéraux et les acides organiques. Nous savons aujourd'hui qu'il s'agit là d'une fonction d'alcool secondaire et que l'atome de carbone hydroxylé se trouve situé dans une chaîne fermée entre deux groupes méthyléniques.

La double liaison éthylénique a été mise en évidence par Wislicenus et Moldenhauer qui obtinrent des produits d'addition par fixation du chlore et du brome sur la cholestérine. Les travaux récents de Molinari et Fenaroli, de Dorée, laissent supposer l'existence d'une seconde double liaison, la cholestérine étant capable de fixer deux atomes d'ozone.

La double liaison éthylénique de la cholestérine appartient à une chaîne latérale linéaire, dont elle occupe l'extrémité, comme le montrent les propriétés du groupe vinyle ainsi constitué.

Enfin, on a réussi également à isoler un *groupement isoamyle* dans la formule de la cholestérine.

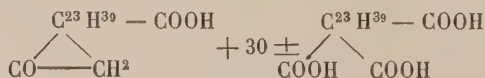
Avec un succès tout particulier, Diels et Abderhalden, et surtout Windaus, ont poursuivi l'étude des dérivés d'oxydation de la cholestérine, et c'est en majeure partie à ces travaux que nous devons nos connaissances actuelles sur la constitution de la cholestérine.

Tout d'abord, la cholestérine dont la formule est $C^{27}H^{46}O$ oxydée à 280-300° par l'oxyde de cuivre (Diels et Abderhalden) se transforme en la cétone correspondante : la *cholesténone* $C^{27}H^{44}O$ qui ne diffère de la cholestérine que par l'apparition d'une fonction cétone en remplacement de la fonction alcool.

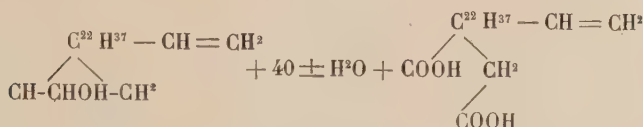
1° Traitée par le permanganate de potasse, la cholesténone donne par oxydation un acide monobasique $C^{26}H^{42}O^3$, qui contient un atome de carbone en moins que la cholestérine (Windaus), mettant ainsi en évidence *la position terminale de la double liaison dans une chaîne latérale linéaire* :



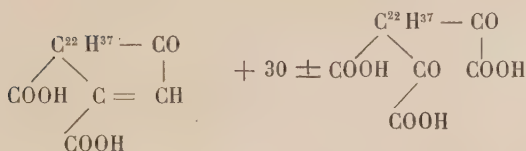
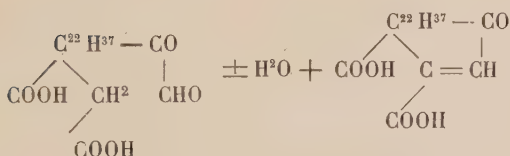
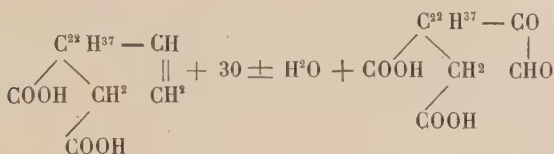
2° Par oxydation à l'aide de l'hypobromite de potasse l'acide monobasique précédent se transforme en un acide tribasique à même nombre d'atomes de carbone $C^{26}H^{42}O^6$ (Windaus). *La cholestérine possède donc une chaîne cyclique renfermant l'atome de carbone hydroxylé* et dont on a provoqué l'ouverture par l'oxydation.



3° D'ailleurs, par l'action directe de l'hypobromite de potasse sur la cholestérine, on provoque de même l'ouverture de la chaîne cyclique. On obtient alors un acide libasique non saturé $C^{27}H^{44}O^4$ à même nombre d'atomes de carbone que la cholestérine (Diels et Abderhalden).

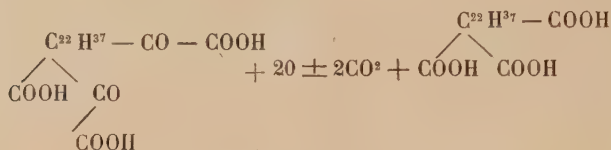


4° Cet acide oxydé par le permanganate de potasse se transforme de la manière suivante en un acide dicétone tricarbonique $C^{27}H^{40}O^8$, toujours à même nombre d'atomes de carbone que la cholestérine (Windaus).



5° En traitant ce dernier acide par l'acide nitrique ou l'acide chromique en solution acétique, on le transforme

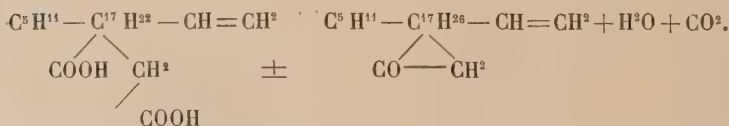
en un acide tribasique $C^{25}H^{40}O^6$ qui contient deux atomes de carbone en moins que la cholestérine (Windaus).



6° C'est cet acide tricarbonique, qui oxydé à nouveau par l'acide nitrique fumant cède une molécule d'acide α oxyisobutyrique en se transformant en l'acide $C^{17}H^{26}(COOH)^4$, mettant ainsi en évidence l'existence d'un *reste isoamyrique dans la molécule de la cholestérine*.

Dans une nouvelle série de recherches, reprenant l'acide libasique $C^{27}H^{44}O^4$ que nous avons vu en 3° obtenu en provoquant l'ouverture de la chaîne cyclique par l'oxydation directe au moyen de l'hypobromite de potasse, Windaus, réussit à pousser plus loin la désintégration de la molécule de cholestérine.

7° C'est ainsi que l'acide $C^{27}H^{44}O^4$ chauffé sous pression réduite à 280-300° donne une cétone cyclique $C^{26}H^{42}O$ par soudure des deux radicaux acides et élimination d'une molécule d'eau et d'une molécule d'acide carbonique (Windaus).



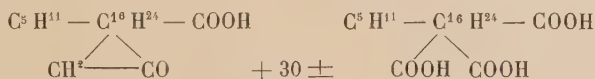
Or, on sait depuis les travaux de Blane et de Ascham que cette réaction est commune aux acides piméliques et

adipiques, où les deux radicaux acides occupent respectivement les positions 1 — 6 et 1 — 7. Elle se produit beaucoup plus difficilement avec les acides subériques et n'a pas lieu plus avec les acides dont les groupes carboxyliques occupent d'autres positions.

Ce fait permet ainsi de dire que la chaîne cyclique de la cholestérine qui contient le groupement alcool secondaire et qui par ouverture a donné naissance à l'acide libasique précédent est une chaîne en C⁶ ou en C⁷.

2° L'acide tricarbonique C²⁶H⁴²O⁶ que nous avons déjà vu en 2°, et qui ne diffère de l'acide précédent C²⁷H⁴⁴O⁴ que par l'oxydation du reste vinyle de la cholestérine, donne par le même processus la cétone monocarbonique C²⁴H³⁸O³ (Windaus).

3° Celle-ci oxydée par l'acide chromique ou l'acide nitrique ouvre sa chaîne et conduit à l'acide tribasique C²⁴H³⁸O⁶ (Windaus).

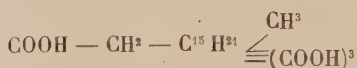


Cette réaction suppose l'existence d'un nouveau groupe CH² dans la chaîne, immédiatement au voisinage du groupe carboxylique de la cétone C²⁴H³⁸O³.

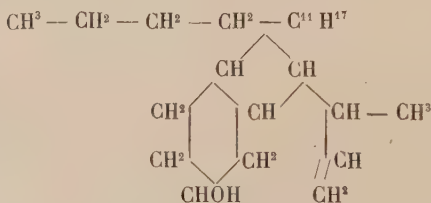
4° Si on distille sous pression réduite l'acide C²⁴H³⁸O⁶ on obtient encore la soudure des deux groupements acides et la formation d'une nouvelle cétone avec un atome de carbone en moins (Windaus). La possibilité de cette réaction indique que dans l'acide C²⁴H³⁸O⁶ deux groupes carboxyliques occupent encore respectivement les positions 1 — 6 ou 1 — 7.

5° Enfin, ajoutons que si on traite le même acide $C^{24}H^{38}O^4$ par l'acide chromique, on le décompose en acétone et en un acide tétracarbonique $C^{24}H^{30}O^8$ (Windaus).

6° Cet acide tétracarbonique oxydé lui-même par l'acide sulfurique et le permanganate de potasse abandonne une molécule d'acide acétique, mettant ainsi en évidence *l'existence d'un groupe méthyle* dans sa molécule (Windaus). On peut ainsi représenter sa constitution par le schéma suivant :



Grâce à ces travaux, on peut situer la double liaison éthylénique et le reste oxhydryle dans la molécule de la cholestérine. La formule suivante, proposée par Windaus et qui rend compte de tous les faits précédemment énoncés, résume l'ensemble de nos connaissances actuelles sur la formule de constitution de la cholestérine.



Cholestérine (Windaus 1912).

La cholestérine, quoiqu'étant considérée généralement comme un produit très stable subit déjà une certaine oxydation dans les tissus et on trouve dans l'organisme une petite proportion de ce que Lifschütz a appelé les *oxycholestérines*. Malheureusement, à l'heure actuelle, ces composés ne nous sont pas encore connus au point

de vue chimique, et il est par cela même difficile de se rendre compte de leur proportion exacte dans les différents tissus.

Ces produits, qui prennent d'ailleurs naissance sous l'influence des moyens d'oxydation les plus variés (permanganate de potasse, ébullition prolongée de la cholestérine avec les solutions alcooliques de potasse...) se caractérisent par la coloration qu'ils développent sous l'influence d'un mélange d'acide acétique et d'acide sulfurique (réaction de Lifschütz) (Voir I Mitteilung). Quelques milligrammes d'oxycholestérine dissous dans l'acide acétique cristallisable et additionnés de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré donnent une coloration rouge-jaune, qui devient rapidement vert intense et passe au brun jaunâtre après dix à quinze heures. L'examen spectroscopique de la solution verte permet de différencier les diverses oxycholestérines.

Le plus souvent, on observe une raie unique dans le rouge entre C et *d*, accompagnée parfois d'une bande entre D et E; plus rarement apparaît une raie dans le bleu ou le vert du spectre (Lifschütz). Ni la cholestérine, ni l'ischolestérine ne donnent cette réaction.

C'est sur cette réaction spectroscopique que Lifschütz a basé son procédé de dosage des oxycholestérines. D'après ses recherches, ces différents dérivés d'oxydation de la cholestérine existent dans le sang et dans les organes, mais *ils font complètement défaut dans le foie et dans la bile.*

Nous avons déjà vu que l'on connaissait également dans l'organisme un produit de réduction de la cholestérine.

térine : la *coprostérine* qui prend naissance dans l'intestin vraisemblablement sous l'influence réductrice des bactéries. Dans le méconium, comme dans l'intestin des animaux en hibernation, la cholestérine n'est pas transformée en coprostérine. De même, on ne trouve plus de coprostérine dans les fèces au bout d'un certain temps de régime lacté pur.

*
* *

Nous devons chercher à savoir maintenant, si en dehors des dérivés immédiats précédents, de la cholestérine, il existe dans l'organisme des corps présentant avec elle des liens de parenté chimique plus ou moins éloignés afin de nous éclairer sur les mutations de cette substance dans l'économie.

Lifschütz en oxydant l'*acide oléique* par le permanganate de potasse a réalisé une manière de synthèse de la cholestérine, en ce sens qu'il a obtenu un corps se comportant comme la cholestérine ou ses dérivés immédiats vis-à-vis de la réaction de Liebermann. Le produit obtenu est une substance grasseuse jaunâtre qui dissoute dans l'anhydride acétique et traitée par l'acide sulfurique donne la réaction de Liebermann avec la coloration verte et les bandes d'absorption caractéristiques de la cholestérine. Dissoute dans le chloroforme, elle donne également avec l'acide sulfurique la réaction de Salkowski d'une manière identique à la cholestérine. Evidemment ce fait ne suffit nullement à lui seul pour affirmer le passage de l'acide oléique à la cholestérine

par voie d'oxydation, mais il n'en constitue pas moins un argument qui a sa valeur dans l'hypothèse de la formation de la cholestérine aux dépens des graisses. Il est d'ailleurs déjà remarquable que, comme l'a montré Lifschütz, l'acide trichloracétique fondu donne une réaction très voisine comme coloration et comme spectre de la réaction fournie dans les mêmes conditions par la cholestérine (réaction de Tschugajew).

Les caractères chimiques de la cholestérine la rapprochent également et avec plus d'évidence, d'un autre groupe de substances de l'organisme : *l'acide cholalique* ou, d'une manière plus générale, le *noyau acide des différents sels biliaires*. Comme le fait remarquer Abderhalden, l'analogie entre les deux substances se remarque déjà lorsqu'on considère comparativement la formule chimique de la cholestérine que nous avons exposée précédemment et la formule développée de l'acide cholalique.

Cette parenté chimique trouve sa confirmation non seulement dans les réactions colorées communes aux deux corps, mais également dans la similitude de certains de leurs produits de dédoublement.

Redtenbacher est le premier qui attira l'attention sur ce sujet. Il montra que la cholestérine traitée dans certaines conditions par l'acide nitrique, donne une substance de tous points comparable à celle que fournit l'acide choloïdinique traité de la même manière. A cette substance acide, jaune et amorphe, caractérisée par sa combinaison définie avec les sels d'argent, il donna le nom *d'acide cholestérique*.

Peu de temps après, Schlieper, Gundelach et Strecker réussirent à préparer l'acide cholestérique en partant de l'acide cholalique de la bile de bœuf et de l'acide hyocholique de la bile de porc.

Latschinoff arrive aux mêmes conclusions et trouve les mêmes produits d'oxydation et sensiblement dans les mêmes proportions, notamment de l'acide acétique, de l'acide carbonique et de l'acide cholestérique, en traitant par le permanganate de potasse l'acide cholalique (de la bile de bœuf) et les acides qu'il obtient avec la cholestérine (du cerveau). Il va même plus loin en disant que l'acide cholalique ne diffère des acides cholestériques que par le degré d'hydratation.

On doit à Tappeiner une étude approfondie de l'acide cholestérique de Redtenbacher.

Tappeiner montre que l'acide cholestérique est en réalité formé par le mélange de deux acides : l'un parfaitement cristallisé en petites aiguilles répondant à la formule $C^{12}H^{16}O^7$ auquel il conserve le nom d'*acide cholestérique*; l'autre de formule $C^{11}H^{16}O^5$ est amorphe et dérive du précédent par perte de CO^2 sous l'influence de la chaleur : c'est l'acide *pyrocholestérique*. D'où la nécessité si l'on peut obtenir l'acide cholestérique cristallisé d'opérer la concentration des liqueurs à basse température. Pour préparer cet acide, il fait agir le bichromate de potasse et l'acide sulfurique sur l'acide cholalique, mais cette méthode ne permet pas d'obtenir de l'acide cholestérique avec la cholestérine. Il est nécessaire ici d'avoir recours à l'acide nitrique.

Latschinoff et plus tard Clève n'ont pu retrouver

l'acide cholestérique tel que l'avait décrit Tappeiner. Reprenant après Redtenbacher l'étude de l'acide cholestérique, Latschinoff lui attribue la formule $C^9H^{12}O^6$ ou $C^9H^{12}O^5$ et lui donne le nom d'acide *cholécamporique*, le considérant comme isomère, sinon identique à l'acide camphorique ou à l'acide oxycamphorique dérivés du camphre.

Un peu plus tard, Weyl insiste sur ce fait, que l'acide cholalique, l'essence de térébenthine et le camphre donnent la réaction de Schiff comme la cholestérine. Quand on évapore à feu nu dans une capsule en porcelaine un mélange de cholestérine, d'acide chlorhydrique et de quelques gouttes d'une solution concentrée de chlorure de zinc, on obtient une coloration rougeâtre qui passe au violet, puis au bleu. Cette réaction décrite tout d'abord par Schiff pour la cholestérine et retrouvée par Weyl pour les corps précédents et pour les hydrocarbures terpéniques dérivés de la cholestérine : l' α cholestérone, le β cholestérone, l' α cholestérilène, met en évidence les liens qui unissent la cholestérine et l'acide cholalique entre eux, ainsi qu'aux terpènes dont ils semblent être les proches parents.

Récemment, Schrötter et ses élèves, par l'oxydation de la cholestérine, des pinènes et du camphre avec l'acide sulfurique concentré, ont obtenu le même produit : l'acide *rhizocholique*. Mais ils ont trouvé depuis que l'acide rhizocholalique est un acide polycarbonique ou un mélange d'acides polycarboniques du benzène et qu'il prend naissance aussi bien en faisant agir l'acide sulfurique sur le charbon ou sur n'importe quelle subs-

tance organique. Ce nouvel argument perd par cela même toute sa valeur.

Ainsi donc, d'après l'ensemble de ces considérations, *la cholestérine, comme sa formule, ses réactions et ses produits de dédoublement permettent d'en juger est le corps de l'organisme le plus proche de l'acide cholalique et des acides biliaires homologues.* Les relations étroites qui existent entre la cholestérine et les acides biliaires deviennent encore plus évidentes depuis que Hammarsten a découvert que dans l'organisme des sélaciens, les sels biliaires sont directement représentés par les éthers sulfuriques d'alcools homologues à la cholestérine.

Nous verrons bientôt que l'observation clinique et l'expérimentation s'accordent bien avec cette manière de voir et que par la mutation chimique possible de la cholestérine en acide cholalique, bien des faits inexplicables jusqu'alors deviennent compréhensibles.

CHAPITRE II

EXPOSÉ CRITIQUE DES DIFFÉRENTES THÉORIES SUR L'ORIGINE ET LE SORT DE LA CHOLESTÉRINE DANS L'ORGANISME.

La découverte de Conradi en 1775 avait fait connaître l'existence d'un corps nouveau : la cholestérine, que les travaux ultérieurs de Chevreul étaient venus nettement définir en 1815. A partir de cette époque, les recherches se poursuivirent avec activité et successivement la présence de la cholestérine fut constatée dans le foie, la bile, le cerveau et les nerfs, le cristallin, le sang, le méconium, les productions pathologiques solides et liquides... On reconnut bientôt que ce corps faisait partie intégrante de tous les tissus. Il apparaissait ainsi comme un des *constituants primaires* de la cellule, et ce fait à lui seul faisait pressentir l'importance de son rôle biologique.

Aussi, de nombreuses hypothèses furent-elles rapidement émises afin d'expliquer la signification en même temps que l'origine et la destinée de la cholestérine de l'organisme.

Carpenter considère la cholestérine comme un produit de désintégration de la substance nerveuse destiné à être éliminé de l'organisme, tout en prenant place dans les processus de calorification.

Pour Lehmann la cholestérine se forme dans l'organisme par l'oxydation des graisses.

Mialhe ne voit que deux manières de comprendre la formation de la cholestérine aux dépens des éléments du sang. La cholestérine peut provenir des graisses et représenterait dans ce cas le terme final des modifications chimiques que les matières grasses subissent dans l'économie animale. Mais d'après lui la production de la cholestérine doit être attribuée plutôt à une transformation des matières albuminoïdes. La grande proportion de carbone que contient la cholestérine, comparée à celle que contiennent les albumines viendrait à l'appui de cette hypothèse et la cholestérine prendrait naissance ici à la faveur d'un ralentissement des oxydations.

Dalton suppose que la cholestérine tire son origine du cerveau et des nerfs d'où elle est recueillie par le sang, pour être transportée au foie et éliminée par la bile.

Mais ce ne sont là que des hypothèses gratuites, sans aucune expérience à l'appui, et il faut arriver jusqu'à Flint en 1862 pour trouver le premier travail documenté sur la question. L'auteur, comme conclusion à ses expériences, formule de la manière suivante son opinion sur le sujet :

« La cholestérine est un produit excrémentitiel, formé

en grande partie par la désassimilation du cerveau et des nerfs, séparé du sang par le foie, déversé dans la partie supérieure de l'intestin grêle avec la bile, transformé en stercorine pendant son trajet dans le tube digestif et excrété par le rectum à l'état de stercorine. »

Flint appuie cette théorie tout d'abord sur les résultats que lui ont fourni le dosage de la cholestérine dans le sang, prélevé chez le chien en différentes régions de l'organisme. Ces expériences que nous rapportons dans le tableau 11 semblent en effet montrer que le sang de

TABLEAU 11. — Comparaison de la teneur p. 1.000 du sang en cholestérine dans différents territoires de la circulation (FLINT).

Carotide	0,774	0,967	0,768	
Jugulaire interne	0,801	1,545	0,947	
Veine fémorale	0,806	1,028		
.				
Sang artériel				1,257
Veine porte				1,009
Veine sus-hépatique				0,964

la veine jugulaire et des veines périphériques contient plus de cholestérine que le sang de l'artère carotide, et qu'au contraire le sang de la veine sus-hépatique contient moins de cholestérine que le sang de la veine porte. Le sang se chargerait ainsi de cholestérine en traversant des territoires nerveux et se débarrasserait au contraire d'une partie de sa cholestérine dans le foie.

La production de cholestérine serait de plus proportionnée à l'activité de la nutrition dans le nerf, comme

semblent l'indiquer les dosages pratiqués par Flint chez 3 hémiplegiques. En effet, du côté sain, l'auteur trouve un chiffre normal de cholestérine dans le sang, tandis que du côté paralysé, le sang lui fournit un résidu faible dans lequel « l'examen le plus soigné est incapable de déceler le moindre cristal de cholestérine. »

A la faveur de l'hypothèse d'une élimination de la cholestérine par le foie, Flint remarque que certains cas d'ictère et de cirrhose du foie s'accompagnent d'une augmentation du chiffre de la cholestérinémie. Il met sur le compte de l'augmentation de la cholestérine les phénomènes d'intoxication que nous savons depuis être occasionnés par l'accumulation des sels biliaires.

Seule du travail de Flint, la partie qui reste intacte est celle qui a trait à l'augmentation de la cholestérine dans le sang des ictériques et à la transformation de la cholestérine dans l'intestin. Flint a eu le mérite d'isoler des fèces une substance qu'il a appelée stercorine et qui est identique à celle que Bondzynski et Humnicki ont étudiée depuis sous le nom de coprostérine.

Par contre, les expériences fondamentales sur lesquelles Flint base sa théorie, n'ont pu recevoir la confirmation des techniques rigoureuses modernes. Nous avons examiné 14 animaux à jeun ou à l'état de digestion, anesthésiés par le chloral-morphine ou non. Contrairement à l'avis de Flint, ces recherches reproduites en partie dans le tableau 12 nous permettent d'affirmer que :

TABLEAU 12. — Comparaison de la teneur p. 1000 du sérum et du sang en cholestérine de différents territoires de la circulation (A. GRIGAUT et LAROCHE).

	CHIEN VI en état de diges- tion, anesthésié		CHIEN VII à jeun, anesthésié		CHIEN VIII en état de diges- tion, non anesthésié	
	Sérum	Sang total	Sérum	Sang total	Sérum	Sang total
Artère fémorale. . .	1,39	1,86	1,52	1,50	2,05	1,50
Veine fémorale. . .	1,36	1,86	1,52	1,50	2,05	1,50
Artère carotide. . .	1,39	1,86	1,48	1,50	2,05	1,50
Veine jugulaire. . .	1,39	1,86	1,52	1,50	2,05	1,50
Veine porte. . . .	1,39	1,86	1,52	1,50	2,05	1,50
Veine sus-hépatique.	1,39	1,86	1,52	1,50	2,05	1,50

	CHEVAL I Sérum	CHEVAL II Sérum	CHEVAL III Sérum	CHEVAL IV Sérum	CHEVAL V Sérum	CHEVAL VI Sérum
Artère carotide. . .	0,93	0,82	1,56	0,94	0,83	0,62
Veine jugulaire. . .	0,93	0,82	1,56	0,94	0,83	0,62

Chez les animaux (chien, cheval) à jeun ou à l'état de digestion, anesthésiés ou non anesthésiés, le sérum et le sang contiennent partout dans les différents territoires de la circulation mentionnés par Flint la même quantité de cholestérine.

L'hypothèse de l'origine nerveuse de la cholestérine du sang ne peut donc plus être invoquée, car elle ne s'appuie plus à l'heure actuelle sur aucune donnée : le taux de la cholestérine dans le sang jugulaire est le même que dans le sang carotidien, et la clinique ne nous montre aucune modification de la cholestérinémie imputable à une maladie nerveuse.

L'hypothèse d'une excrétion pure et simple de la cholestérine du sang par le foie doit être également abandonnée. Nous verrons en effet plus loin que *le foie élimine plus de cholestérine par jour que n'en contient la bile*, ce fait ne pouvant s'expliquer que par l'apparition dans la bile d'un produit de transformation de la cholestérine du sang.

La petite quantité de cholestérine qui existe dans la bile semble d'ailleurs assez indépendante de la teneur du sérum en cholestérine. Kausch, Thomas et Jankau ont montré en effet que le taux de la cholestérine de la bile n'augmente pas sous l'influence d'ingestion ou d'injection de cholestérine, et ce fait a trouvé plus tard sa confirmation dans les recherches de Goodman. De même, au cours de l'ictère, comme nous le verrons bientôt, la teneur en cholestérine de la bile qui s'écoule directement des canaux hépatiques ne varie pas sensiblement, malgré le chiffre parfois élevé qu'atteint la cholestérine du sang.

Par contre, il est possible d'augmenter le débit de la cholestérine biliaire par l'administration de *substances exerçant une action excitatrice sur la sécrétion biliaire*. Goodman a montré que le taux de la cholestérine dans la bile, assez indépendante de la richesse en cholestérine de l'alimentation, augmentait au contraire par l'ingestion d'aliments riches en matières albuminoïdes. C'est ainsi qu'il obtint des résultats identiques par l'administration de cervelle de veau, d'hématies et de blanc d'œuf, bien que la teneur en cholestérine de ces aliments soit éminemment différente. Au contraire, en

injectant simplement de la cholestérine dans le sang, Goodman ne put augmenter en aucune façon le taux de la cholestérine biliaire. L'auteur conclut que l'augmentation de la cholestérine dans la bile est due dans ces expériences à l'action excito-secrétrice biliaire exercée par les albuminoïdes. C'est vraisemblablement à une cause du même ordre qu'il faut rapporter les faits observés par Kusumoto à la suite d'injection de toluylène-diamine.

Devant cette indépendance entre la cholestérine du sang et la cholestérine de la bile, Naunyn fait remarquer que la cholestérine biliaire ne peut-être considérée comme un produit d'excrétion hépatique. D'après lui, elle est sécrétée directement par *l'épithélium des voies biliaires*, et en particulier, par l'épithélium vésiculaire. Il insiste d'ailleurs sur le fait qu'il ne s'agit pas là non plus d'une sécrétion spécifique du foie, car toutes les muqueuses en voie de desquamation se comporteraient de même. D'après ses recherches, la cholestérine, contenue dans les cellules biliaires sous forme de masses de myéline, tombe dans la cavité biliaire avec l'épithélium desquamé et se libère ensuite de la cellule.

La présence de ces gouttelettes graisseuses cholestériniques a été contrôlée par différents auteurs, qui en ont d'ailleurs souvent donné une interprétation différente.

Jomier, en 1905, étudiant seulement la présence des matières grasses dans le foie par les imprégnations osmiques, a constaté que celles-ci se trouvaient surtout au pôle péricanaliculaire des cellules hépatiques et dans

les canaux biliaires. En 1909, Aschoff et Bacmeister, étudiant la vésicule, admettent que les granulations pour la plupart monoréfringentes qu'on trouve dans les cellules épithéliales vésiculaires relèvent d'une résorption graisseuse vitale. Guy Laroche et Flandin, en 1912, constatèrent la présence dans la bile intrahépatique des granulations biréfringentes cholestériniques, en amont du réservoir vésiculaire.

Nous avons repris ces recherches en collaboration avec A. Chauffard et Guy Laroche et nous avons étudié au point de vue de leur existence et de leur localisation plus ou moins abondante aux divers étages de l'arbre biliaire, les granulations graisseuses et lipoïdiques chez des chiens normaux ou ayant subi la ligature du cholédoque.

Chez 6 chiens normaux, nous avons trouvé 3 fois des granulations très nombreuses, colorées par le Sudan III dans tout l'arbre biliaire (canaux et canalicules et épithélium vésiculaire), la plupart de ces granulations étaient monoréfringentes; mais on constatait nettement des granulations biréfringentes mêlées à elles, rares dans la vésicule et les gros canaux, très nombreuses dans les cellules des petits canaux biliaires. Ces granulations sont tantôt axiales, tantôt basales, sur plusieurs rangées parallèles, lorsqu'elles sont nombreuses.

Parfois on en constate par petits îlots dans les espaces conjonctifs à côté des canaux biliaires.

Chez 3 autres chiens, il n'existait aucune granulation constatable.

D'autre part, chez 6 chiens ayant subi la ligature

basse du cholédoque, nous avons trouvé 2 fois l'absence de granulations dans les canaux biliaires et 2 fois l'existence de rares granulations. Dans les 2 derniers cas, au contraire, les granulations étaient extrêmement nombreuses dans toute la hauteur du tractus biliaire, mais chez ces 2 chiens existait un cholépéritoiné abondant post-opératoire, qui avait par cela même supprimé toute stase de la bile sécrétée, après une phase antérieure de rétention et d'ictère.

Chez un chien ayant subi 5 jours de jeûne complet, les granulations existaient à peu près aussi abondantes que chez les 3 chiens normaux chez qui nous en avons constaté.

Quant à la cellule hépatique elle-même, les granulations biréfringentes ont paru en proportion identique et relativement assez peu abondante chez les divers chiens normaux et chez le chien inanitié. Pour les chiens ligaturés, on sait qu'un certain degré d'infection ne peut guère être évité et rend par cela même plus complexe l'interprétation de données histologiques.

De tout ce qui précède, on ne peut tirer que des conclusions partielles. Nous ne pouvons dire pourquoi les résultats paraissent dissemblables chez des chiens normaux et observés dans des conditions identiques. Mêmes faits avaient été vus par Jomier qui, sur 43 chiens, n'avait trouvé que 10 fois la présence de granulations graisseuses dans les parois des canaux biliaires. Ces granulations sont-elles dues à une résorption intrabiliaire, comme le croient Aschoff et Bacmeister? Nous ne le pensons pas, et la preuve nous en paraît

donnée par ce fait que, chez les chiens en rétention biliaire par ligature du cholédoque, on peut ne constater aucune granulation, alors que les conditions les plus favorables à la résorption sont réalisées. Par contre, quand la ligature du cholédoque cède, qu'un cholépéritoine se forme et que la sécrétion biliaire se rétablit librement, les granulations graisseuses et lipoidiques apparaissent.

Dans l'état actuel de la science, *il paraît donc vraisemblable d'admettre que la cholestérine et les graisses de la bile sont dues à une sécrétion épithéliale des canaux biliaires, et il semble que celle-ci trouve son siège d'élection au niveau des radicules biliaires et au voisinage de la cellule hépatique.* Nous ne pensons pas qu'il soit possible pour le moment de donner une définition plus précise de ce phénomène sécrétoire.

A propos de l'origine de la cholestérine citons encore l'opinion de Besançon et Marcel Labbé qui font dériver la cholestérine du sérum de la *destruction des leucocytes*. S'il en était ainsi, le taux de la cholestérinémie serait subordonné à l'intensité de la leucolyse et il s'élèverait considérablement dans les maladies s'accompagnant d'une abondante destruction leucocytaire. Or, il n'en est rien et dans 5 cas de leucémie où nous avons trouvé une grande quantité de bases xanthiques dans l'urine indiquant une leucolyse intense, le chiffre de la cholestérinémie est resté normal.

CHAPITRE III

LES ORIGINES DE LA CHOLESTÉRINE DU SÉRUM

Rôle de la glande surrénale et du corps jaune dans la génèse de la cholestérinémie. — L'hypercholestérinémie par hypergénèse.

Dans un précédent chapitre, nous avons déjà montré que l'apport direct alimentaire n'est pas tout dans la constitution de la cholestérinémie et qu'il convient de réserver une place importante aux synthèses intra-organiques.

Toute aussi évidente est la formation d'une notable proportion de cholestérine dans l'organisme, quand on considère l'énorme disproportion qui existe dans certains cas pathologiques entre l'augmentation considérable de la cholestérine du sérum et la teneur relativement très faible de l'alimentation en cholestérine. La persistance de ces états sériques, malgré la suppression totale de la cholestérine de l'alimentation nous éclaire à elle seule suffisamment sur *la nature purement endogène*

de ces hypercholestérimies et nous incite à rechercher s'il n'existe pas dans l'organisme des centres spéciaux de formation de la cholestérine. Les recherches que nous avons entreprises avec MM. le Professeur Chauffard et Guy Laroche et que nous allons exposer, nous ont conduit à reconnaître dans *la glande surrénale et le corps jaune deux centres importants de la cholestérinogénèse et le lieu principal d'origine de la cholestérine du sérum.*

Fonction cholestérinogénique du corps jaune.

Les descriptions anciennes considèrent le corps jaune comme une formation hémorragique succédant à la rupture du follicule de Graaf et aboutissant à une régression cicatricielle.

Ainsi comprise, l'hémorragie ovulaire succède à la ponte ovulaire, mais ne présente d'autre intérêt que celui d'être le témoin de la mise en liberté de l'ovule hors de son follicule.

Les travaux de ces dernières années ont considérablement modifié l'idée que nous nous faisons du corps jaune, et celui-ci apparaît aujourd'hui comme un organe d'une importance physiologique extrême, qui préside à la vie génitale de la femme et tient sous sa dépendance l'évolution des processus menstruels et gravidiques. Le corps jaune est compris maintenant comme une glande très active que les recherches histologiques et physiologiques nous montrent chaque jour d'un intérêt plus grand,

quoique sur beaucoup de points bien des inconnues subsistent.

On voit tout le chemin parcouru depuis une dizaine d'années seulement, puisque de la notion d'une simple hémorragie sans valeur, on aboutit à la conception d'une *glande endocrine à évolution périodique et temporaire*.

Les travaux de Rabl, de Regaud et Policard, de Loisel, de Mulon, de Mlle Niskoubina ont permis de constater dans les cellules du corps jaune des granulations graisseuses extrêmement abondantes dont la nature a été très discutée.

Pour Rabl, Loisel et Mulon, Parhon, Dumitresco et Nissipesco, il s'agit de substances ayant les caractères chimiques et biologiques des lécithines. Le corps jaune semble donc un organe capable d'élaborer des lipoïdes, substances dont nous avons appris à connaître le rôle si actif dans les réactions humorales.

Nous avons repris cette étude, guidés par la concordance frappante que nous avons constatée entre l'évolution du corps jaune et les modifications chimiques qui se passent dans le sang de la femme au point de vue de la teneur en lipoïdes au cours de la fécondation ou dans les différentes phases de la vie génitale.

Comme matériel d'étude, nous n'avons pu nous adresser au corps jaune de la femme; on n'en dispose que rarement, à des stades que l'on ne peut sérier. Leur étude resterait trop fragmentaire et trop incomplète.

La lipoïdigénie, dans la cellule du corps jaune, est un caractère immédiat de la cellule jaune et nullement un

signe de sa dégénérescence. La cellule croît rapidement, arrive presque d'emblée à l'état adulte parce que la durée de vitalité sera brève, et c'est là une notion d'ordre général que toute la morphogénie comparée pourrait justifier.

Deux animaux s'offraient dans des conditions particulièrement favorables pour leur étude, la vache et la truie.

C'est la truie qui nous servira d'objet de description.

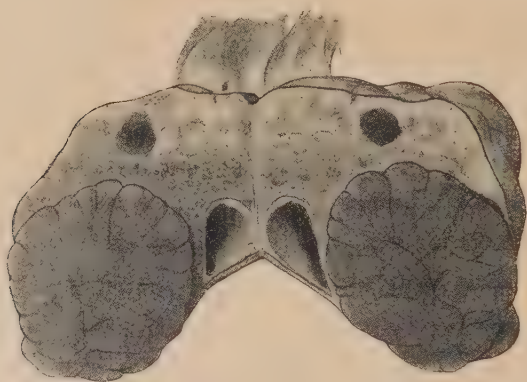


Fig. 15. — Corps jaune de la vache à la période d'état.

Nous avons tenu cependant à figurer le corps jaune de la vache (fig. 15) pour faire voir le très grand volume que présentent les corps jaunes et leur aspect *franchement adénomateux* variant comme teinte du jaune beurre frais au jaune d'or.

Nous tenons à faire remarquer que le corps jaune de la vache se trouve très rarement à l'état hémorragique. Tous ceux que nous avons observés étaient jaunes, et il

nous a été dit aux abattoirs qu'il était exceptionnel d'en rencontrer d'hémorragiques.

C'est là une raison de plus pour préférer comme objet d'étude le corps jaune de la truie, beaucoup plus analogue dans son évolution générale à ce qui se passe en anatomie humaine.

Nous allons donc étudier le corps jaune de la truie, dans ses apparences macroscopiques, dans son évolution histologique et dans sa composition chimique.

Les grappes ovariennes, constituées par les corps jaunes, se présentent avec des aspects très différents suivant l'animal. Constituées par une série de nodules arrondis, très saillants à la surface de l'ovaire qu'ils bossellent, ils sont de dimension et de couleur très variables; certains sont jaunes, d'autres roses, d'autres franchement rouges, d'autres kystiques, et, si l'on veut mettre quelque ordre dans ce polymorphisme, il faut nécessairement comparer entre eux les renseignements fournis par l'examen histologique et l'aspect macroscopique de l'organe. Cette comparaison seule pourra nous dire qu'il s'agit d'un organe en formation, en pleine activité, ou en régression.

Tout au début, l'ovaire contient des corps jaunes de coloration rouge vif ou même noirâtre, qui ne représentent, en somme, que le caillot hémorragique survenu lors de la rupture du follicule.

Ces corps hémorragiques sont parfois très volumineux et atteignent jusqu'à 15 et 20 millimètres de diamètre; ils sont très mous et s'écrasent facilement sous la pression du doigt.

Sur la coupe, on ne trouve que du sang coagulé qui

remplit une cavité limitée par une cuticule conjonctive



Fig. 16. — Corps jaunes de la truie à la phase hémorragique de début, sectionnés dans le plan médian, pour montrer le caillot central de chacun des corps jaunes.

peu épaisse. C'est un véritable kyste hématique (fig. 16).

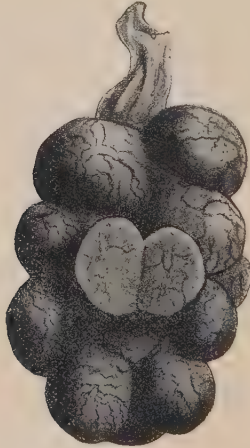


Fig. 17. — Corps jaunes de la truie à la période d'état. On voit ici la grappe ovarique des corps jaunes; l'un d'eux a été sectionné dans son plan médian.

Plus tard, le caillot s'organise et la figure 17 rend

compte de l'aspect des corps jaunes à cette deuxième phase de son développement.

Leur aspect extérieur est rose, et sous la capsule s'étale un lacis vasculaire assez riche.

Ils sont encore mous à la palpation, et leur diamètre variait de 13 à 20 millimètres pour ceux que nous avons examinés.

La coupe d'un de ces corps jaunes montre un caillot central tantôt encore non organisé, rouge vif plus souvent, et à un stade plus avancé, bien homogène et noir. Il occupe le centre du corps jaune et tout autour de lui existe, sur une épaisseur de 3 à 5 millimètres, la substance blanc rosé corticale, constituée par les éléments nobles du corps jaune.

A un stade ultérieur (3^e stade), la grappe ovarique est faite de corps jaunes dont la plupart mesurent de 8 à 15 millimètres, d'aspect rose encore, mais plus fermes à la palpation. Toute la glande n'est constituée que de parenchyme blanc jaunâtre, et c'est à peine si, au centre, on aperçoit parfois une petite masse brune, reliquat du caillot hématique, résorbé et envahi par les cellules nobles de la glande.

Plus tard enfin (4^e stade), les corps jaunes sont franchement jaune pâle, deviennent durs et n'ont plus que 5 à 8 millimètres de large, parfois même 3 millimètres et disparaissent finalement. Le corps jaune est alors au terme de sa régression.

L'examen histologique des corps jaunes, pratiqué après fixation suivant les méthodes ordinaires et inclusion à la paraffine, permet de constater que l'évolution

macroscopique que nous avons exposée correspond, en effet, aux stades successifs d'une glande qui naît, se développe, puis disparaît et ne laisse, en se résorbant, qu'une cicatrice conjonctive.

Ce sont là des faits d'ailleurs bien connus et dont nous ne parlerons que dans la mesure où ils sont néces-

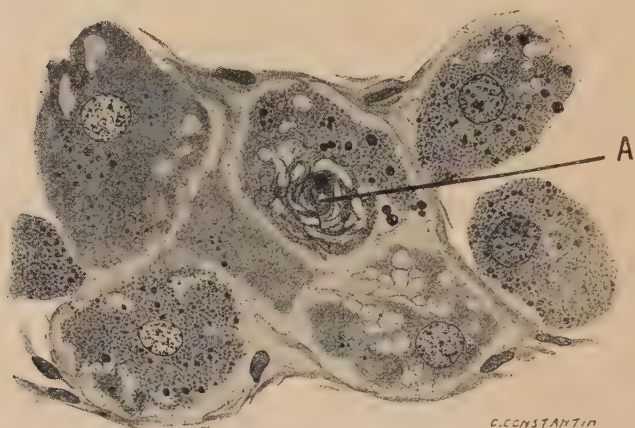


Fig. 18. — Cellules de corps jaune de truie fixées au Flemming. Les graisses neutres sont en noir; les granulations grises sont les lipoides : en A est un « corps en peloton ».

saïres pour comprendre la sécrétion lipoidigène de la glande.

A la période d'état, une coupe de corps jaune donne l'aspect d'une glande à sécrétion interne. Une enveloppe conjonctive la limite en dehors et les éléments nobles sont serrés en travées concentriques et radiaires, entre lesquelles la capsule envoie çà et là de fins prolongements conjonctifs, convergeant vers le centre, occupé lui-même, soit par une veinule, soit par du tissu conjonctif jeune.

A un plus fort grossissement, on remarquera l'aspect polyédrique à contours nets des cellules du corps jaune, avec un gros noyau arrondi, régulier, pâle et clairsemé de quelques granulations ou de fins filaments chromatiniens (fig. 18).

Leur protoplasme, qui prend bien l'éosine orange, est rose et finement granulé.

Entre les cellules existe un réseau très abondant de capillaires à type embryonnaire, bien faits pour un échange rapide des matériaux de nutrition et, sans doute, pour l'absorption des produits sécrétés.

C'est, en somme, la même disposition que l'on rencontre dans les glandes à sécrétion interne : capsule surrénale, hypophyse et parathyroïde.

L'examen des corps jaunes à différents stades permet de saisir facilement leur évolution : au début, on les voit se former aux dépens des cellules de la couche corticale qui, peu à peu, se multiplient et envahissent le caillot central résorbé et organisé. Plus tard, à la période de résorption, on assiste à la disparition des cellules nobles qui deviennent de plus en plus rares, alors que les cellules conjonctives à noyau allongé se multiplient à leur tour et le corps jaune disparaît, remplacé par un tissu conjonctif qui, par la suite, se sclérise, ne laissant qu'une cicatrice (fig. 19).

On sait d'ailleurs que cette atresie conjonctive des corps jaunes est discutée dans son essence, et que M. Mulon se demande avec raison, selon nous, si les cellules folliculaires, devenues temporairement cellules du corps jaune, ne seraient pas capables d'évoluer dans

le sens « cellule conjonctive » élaborant de la substance et des fibres collagènes.

Quoi qu'il en soit, l'étude des coupes ainsi traitées par les méthodes ordinaires ne donnerait de la cellule du

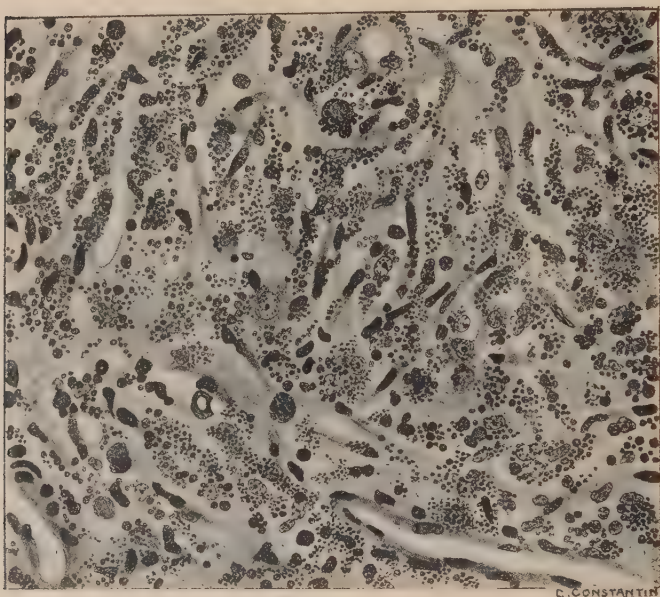


Fig. 19. — Corps jaune de la truie à la phase de régression. Fix. : formol à 10 p. 100. Col. : hématoïne-Sudan III. On voit bien ici l'envahissement par les cellules conjonctives à noyau allongé. La plupart des grosses gouttes teintées en noir sont constituées par les graisses neutres (rouges dans la coupe originale); les fines gouttelettes grises sont des lipoides teintées en jaune orangé par le Sudan.

corps jaune qu'une idée tout à fait insuffisante, si on ne la complétait par d'autres méthodes.

La cellule qui a subi l'action successive des fixateurs, des alcools et du xylol ne montre plus qu'une trame d'où les produits de sécrétion ont disparu.

Déjà, les colorations osmiées avaient montré dans ces cellules la présence de granulations qui paraissaient avoir les réactions microchimiques des lecithines.

Regaud et Policard, Loisel, Mulon et Mlle Niskoubina étaient arrivés à ces conclusions.

C'est surtout Mulon qui, dès 1904, en employant les colorants osmiés pour l'étude du corps jaune de cobaye, avait constaté dans les cellules à lutéine la présence de boules graisseuses prenant l'acide osmique en noir et, d'autre part, des gouttelettes ou des corps en peloton très volumineux traduisant un état semi-fluide et pâteux du protoplasme, qui fixaient l'osmium en gris pâle.

Etudiant leur évolution, il vit que les enclaves graisseuses n'existent qu'au début et à la fin de l'évolution, et que l'osmophilie correspondait, au contraire, à la période d'activité de la cellule.

Il montra que ces graisses étaient analogues à celles de la surrénale et de la glande interstitielle de l'ovaire et du testicule. Ces graisses, mal teintées par l'acide osmique et plus ou moins biréfringentes, il les classait parmi les lipoides à fonction antitoxique et les opposait à la graisse banale.

L'emploi des fixateurs osmiés nous a permis de retrouver chez la truie les formations signalées par Mulon chez le cobaye.

A l'examen de pièces histologiques ayant séjourné vingt-quatre heures dans le Flemming, on constate l'existence de gouttelettes franchement noires, tantôt en blocs épais, tantôt plus fines.

Leur nombre est variable suivant les cellules; cer-

taines en sont bourrées, d'autres en sont beaucoup moins riches, d'autres n'en contiennent pas la moindre cate.

En dehors de ces gouttelettes noires, qui correspondent pour la plupart à des enclaves de graisse ordinaire, le protoplasma est bourré de petites granulations grisâtres ou gris bleuté, et çà et là on trouve un corps en peloton, dont l'aspect si spécial est représenté dans la fig. 17.

C'est surtout l'examen d'organes fixés au formol à 10 p. 100 et coupés à la congélation qui nous a permis de différencier dans le corps jaune les graisses et le lipoïdes.

Au microscope polarisant, avec les nicols croisés, on voit en milieu glycériné des granulations intracellulaires très abondantes qui apparaissent comme un champ étoilé sur le fond noir de la coupe. Ces substances biréfringentes sont les lipoïdes cellulaires.

Après passage au Sudan III et solution dans l'alcool à 70°, les cellules apparaissent bourrées de granulations rouges et orangées, tantôt sous forme de blocs arrondis ou irréguliers, tantôt de fines granulations qui forment un véritable semis dans le corps cellulaire.

Enfin, çà et là, apparaît une formation d'aspect ovulaire, orangée et bordée d'un croissant demi-lunaire plus pâle, comme dans la fig. 18.

L'examen d'une coupe colorée par le Sudan III montre bien la richesse extrême de ces cellules en substances grasses, et de la comparaison avec les coupes osmiées ressort cette conclusion qu'il est des graisses prenant

mal l'osmium et qui se teintent très bien par le Sudan.

Le Nilblau en solution aqueuse donne des renseignements plus précis encore. Les cellules présentent alors de nombreuses gouttelettes rouges, arrondies, qui correspondent à la graisse banale, et, en regardant avec attention, on constate que le corps cellulaire contient de fines gouttelettes rose pâle qui sont des lipoïdes et spécialement des éthers de la cholestérine. En même temps, plus rares et très fines aussi, on trouve des granulations bleues, qui représentent les lipoïdes phosphorés (lécithines).

Beaucoup d'entre ces grains colorés n'ont pas une teinte franche et ont un aspect violacé ou bleu rose. Par le Nilblau, on retrouve les formations ovalaires avec bordure en semi-lune déjà vues au Sudan; elles apparaissent roses ou violacées et leur croissant est rose pâle ou incolorable.

Cet aspect violacé indique bien qu'il s'agit de graisses mixtes, encore mal différenciées, et l'on assiste ici, pour ainsi dire, à la naissance et à l'élaboration dans la cellule d'une sécrétion lipoïdique.

A plusieurs reprises, nous avons pu, en outre, constater, en croisant et en décroisant les nicols, que certaines fines granulations étaient à la fois roses et biréfringentes, ce qui est la caractéristique des éthers de la cholestérine. Il est, d'ailleurs, rare de pouvoir constater ce fait, car la biréfringence disparaît dans la règle lorsque la gouttelette grasse a été teintée par le colorant.

Le neutralrot enfin ne permet de voir dans la cellule

que de fines granulations rouges à contours irréguliers et moins nombreuses qu'avec les colorants précédents.

Ces réactions micro-chimiques nous permettent déjà d'affirmer que dans les cellules du corps jaune existent côte à côte de la graisse ordinaire, des lipoides phosphorés et non phosphorés et spécialement des éthers de la cholestérine.

Nous avons, d'ailleurs, contrôlé *in vitro* ces réactions micro-chimiques avec des graisses et lipoides extraits chimiquement de l'organisme.

Les résultats ont été colligés dans le tableau ci-dessous. Ils montrent bien que si un seul colorant est insuffisant pour la différenciation de graisses, on peut, par le jeu de ces divers colorants arriver à des conclusions suffisamment précises.

SUBSTANCES GRASSES	BIRÉFRINGENCE	NEUTRAL-ROL.	NILBLAU	SUDAN III	A. OSMIQUE
a) Ethers de la glycérine	négative	pas de coloration	rose	rouge	noir
b) Ethers de la cholestérine. . .	positive	pas de coloration	rose	rouge orange	gris clair
c) Phosphatides { céphaline . . sphingo myéline	négative positive D'après Kawamura	rouge	bleu	rose	gris foncé bistre
d) Cérébrosides. .	positive	rouge	bleu	rose	noir
e) Acides gras . .	négative	rouge foncé	bleu	rouge	noir

Il était intéressant de chercher à se rendre compte si, en faisant agir différents solvants sur les coupes fixées au formol et coupées à la congélation, on retrouvait ou non le même aspect avec ces divers colorants.

Nous avons pu voir que l'alcool absolu ou l'acétone faisaient disparaître les graisses en grande quantité, mais qu'il en persistait un certain nombre de colorables par le Sudan.

De même, après ce traitement, certaines granulations restent encore biréfringentes.

Le passage successif à l'alcool pur, au xylol, fait disparaître toutes les granulations.

Ces recherches manquent cependant de précision.

Fauré Frémiet, Mayer et Schaeffer ont bien vu aussi que, malgré leur solubilité inégale dans les différents solvants (alcool, éther, xylol, acétone, etc.), on ne peut distinguer les graisses les unes des autres, car cette insolubilité n'est pas absolue et, dans les réactions microchimiques, la quantité de solvant est tellement grande par rapport à celle du corps à dissoudre que l'on peut toujours avoir une faible dissolution.

Il ne faut pas oublier non plus que ces graisses ne sont pas pures, mais constituent pour la plupart des mélanges d'albumine et de corps gras qui réagissent vis à vis des solvants d'une manière différente au produit pur.

C'est ce qui explique aussi d'autre part que nul colorant des graisses n'est pratiquement spécifique.

Les teintes roses-violacées visibles par le Nilblau témoignent de l'existence de ces complexes polylipoidi-

ques et les différences morphologiques décelés dans les cellules du corps jaune qui ont subi l'action des divers fixateurs sont dues sans doute aussi, en partie, à l'albumine combinée au lipoïde sous forme de complexe plus ou moins instable. Tout ceci nous montre combien ce protoplasma cellulaire si vivant contient de produits de sécrétion qui sont pour la plupart en voie d'élaboration et, pour ainsi dire, encore à *l'état naissant*.

Pour toutes ces raisons on ne peut demander à ces examens d'histologie pure que des renseignements d'ordre qualitatif. Si l'on veut apprécier la teneur réelle des corps jaunes en cholestérine, c'est aux dosages chimiques qu'il faut recourir.

Nos recherches ont porté sur des ovaires et corps jaunes de truie, de vache, de brebis.

Au point de vue chimique, comme au point de vue histologique, la truie reste l'animal de choix, permettant mieux que tout autre de suivre l'évolution du corps jaune depuis sa phase hémorragique jusqu'à l'atrophie scléreuse terminale.

Nous étudierons successivement la teneur moyenne en cholestérine des corps jaunes chez ces différents animaux, comparativement au tissu ovarien, puis nous essaierons de déterminer le rapport entre le taux de cholestérine et le stade d'évolution du corps jaune.

Sur 6 séries d'ovaires de brebis examinées, la teneur moyenne des corps jaunes était de 2 gr. 98 p. 1.000, tandis que la teneur moyenne du tissu ovarien périphérique était de 2 gr. 08.

Chez la vache, sur 14 dosages, la teneur moyenne

s'est montré de 2 gr. 82 pour le corps jaune et de 0 gr. 91 pour le tissu ovarien périphérique.

Enfin, dans les dosages chez la truie, au nombre de 36, notre examen n'a pu porter sur le tissu ovarien, l'ovaire de cet animal étant presque entièrement constitué par les grappes de corps jaunes à différents stades de leur évolution. Le chiffre moyen résultant de ces différents dosages a été de 6 gr. 32.

De ces premières données, résulte déjà ce fait que le corps jaune est un des organes glandulaires les plus riches en cholestérine, notablement moins cependant que les surrénales.

Si maintenant nous cherchons qu'elles sont les courbes comparées du taux de la cholestérine et de l'évolution du corps jaune, nous pourrions dire, sous une forme très générale, que le corps jaune se charge d'autant plus de cholestérine qu'il vieillit davantage, mais sans négliger un correctif nécessaire, c'est qu'en vieillissant le corps jaune s'atrophie, perd de son poids. Dans le corps jaune en maturation, puis en régression, la cholestérine semble se concentrer pour en sortir ensuite par voie de sécrétion interne, au moment où la glande temporaire s'atrophie et ne laisse plus à sa place qu'un petit noyau scléreux. L'évolution chimique reproduit ainsi fidèlement ce que l'histologie nous avait montré.

Pour préciser encore mieux les phases du processus, nous distinguerons 3 stades anatomiques et chimiques dans l'évolution du corps jaune de la truie.

1° *Stade initial hémorragique.* — La teneur moyenne en cholestérine, est encore peu différente de celle du

sang, et les chiffres que nous avons vu osciller entre 1 gr. 27 et 2 gr. 97 donnent un taux moyen de 1 gr. 99 sur 10 examens.

2 *Stade de maturité.* — Corps jaune rare, encore mou, mais entièrement parenchymateux; chiffres extrêmes: 4 gr. 65 et 9 gr. 96; chiffre moyen sur 16 dosages : 3 gr. 84.

3° *Stade de régression.* — Corps jaune d'un blanc plus ou moins jaunâtre, de consistance ferme et de volume très réduit, au point de ne plus peser que quelques centigrammes. Chiffres extrêmes : 6 gr. 51 et 18 gr. 88. Teneur moyenne : 10 gr. 92 sur 10 examens.

L'interprétation des faits précédents ne comporte guère que deux hypothèses, suivant que l'on admet un simple *dépôt local*, ou au contraire une *sécrétion glandulaire active*, mais ici l'histologie reprend ses droits, nous montrant que les cellules du corps jaune présentent tous les caractères d'organites glandulaires à vitalité très puissante, pour lesquelles la sécrétion lipoïdique apparaît comme une fonction initiale et dont la durée reconnaît les mêmes limites que la survivance de la cellule.

Il convient d'ajouter que l'examen objectif seul ne permet pas de dire si les corps jaunes de truie sont périodiques ou gravidiques. Il nous paraît, du reste, probable que le résultat est le même dans les deux cas, puisque 4 fois nous avons pu examiner des corps jaunes de truies que nous savions gravides et qu'ils nous ont donné des chiffres conformes à la règle générale.

Le corps jaune est donc une *glande temporaire*, un *foyer adénomateux de cholestérinogénie*.

Il va sans dire que ce foyer n'est que l'un des centres de la cholestérinogénie normale et pathologique, qu'il n'est même pas au premier rang et qu'il semble bien que les surrénales doivent, à cet égard, occuper la première place, d'après les travaux de Kawamura et nos propres constatations.

La production cholestérinogénique du corps jaune au cours de la gestation est bien en rapport avec l'augmentation parallèle du taux de la cholestérine que nous avons décrite dans le sérum sanguin. A l'activité cellulaire du corps jaune et à son abondante cholestérinogénèse correspond une abondante sécrétion cholestérinique.

Dans ce processus hypercholestérinémique, il convient toutefois, comme nous allons le voir, de réserver une place importante à un autre organe : la glande surrénale, qui est également au cours de la grossesse le siège d'une activité particulière. Cette activité dépasse même en durée celle du corps jaune, et on voit ainsi la glande surrénale rester en hyperfonctionnement après la disparition du corps jaune et subvenir seule à l'hypercholestérinémie de la fin de la gestation et des premières semaines du *post-partum*.

La symbiose fonctionnelle du corps jaune et de la surrénale dans la genèse de la cholestérine du sérum est un fait de plus qui vient s'ajouter aux travaux déjà nombreux concernant l'intéressante question des synergies surréno-génitales.

Ponction cholestérinigénique de la glande surrénale.

L'embryologie, l'anatomie et la physiologie s'accordent à reconnaître dans la glande surrénale deux régions distinctes : la *zone médullaire*, molle, d'un brun foncé, productrice de l'adrénaline et se colorant en vert par le perchlorure de fer; la *zone corticale*, ferme, jaunâtre, productrice de pigments et de graisses, se colorant en noir par l'acide osmique.

La substance corticale seule nous intéresse, car c'est là que se localisent les granulations graisseuses riches en cholestérine. Rappelons que l'on décrit dans cette couche quatre zones qui sont en allant de dehors en dedans :

a) La *zone glomérulaire* composée de cellules petites (10 à 12 μ) rassemblées en îlots et au sein de laquelle l'ameiiose est un processus constant (Mulon).

b) La *zone spongieuse* à cellules plus grosses (20 μ) et disposées sans ordre. Elles sont bourrées de granulations graisseuses et leur protoplasma présente une structure alvéolaire typique (spongiocytes).

c) La *zone fasciculée* formée de cellules cubiques disposées en cordons radiaires. D'après Bernard et Bigard, cette région est également riche en gouttelettes graisseuses.

d) La *zone réticulée* où les cordons cellulaires s'anastomosent en réseau. Les cellules diffèrent de celles de

la fasciculée en ce sens qu'elles contiennent souvent des amas pigmentaires. La graisse y est encore assez abondante.

On observe dans la corticalité surrénale de nombreux phénomènes de mitose, surtout dans la glomérulaire et les 4^e, 5^e et 6^e rangées de la fasciculée (Mulon).

Bardier et Bonne ont pu déceler quelques figures cinétiques jusque dans les assises les plus profondes de cette couche. Les cellules de l'écorce surrénale offrent ainsi l'aspect général d'organites cellulaires en pleine activité. Ce n'est que dans la zone réticulée où les éléments de la corticale ont atteint le terme de leur évolution que l'on observe des phénomènes de dégénérescence se traduisant par la disparition du noyau et l'aspect grenu du cytoplasme.

La présence d'une importante proportion de cholestérine dans les graisses de la surrénale, a déjà été reconnue en particulier par Kawamura au moyen des réactions microchimiques (coloration par le Sudan III et le Nilblau, absence de coloration par le Neutralrot), jointes à la biréfringence au microscope polarisant. Les dosages chimiques que nous avons pratiqués sur des surrénales mises aimablement à notre disposition par le Docteur Balthazard nous ont indiqué une teneur normale remarquablement élevée de ces glandes en cholestérine : 45 grammes chez l'homme et 55 grammes chez la femme pour 1.000 grammes de substance fraîche.

Comme on le voit, ces chiffres sont supérieurs même à ceux que l'on observe au niveau des éléments nerveux (25 grammes de cholestérine pour 1.000 grammes de

cerveau frais) et nous montrent dans *la surrénale l'organe le plus riche en cholestérine de l'organisme*.

Cette proposition mérite néanmoins d'être accompagnée de certaines explications. Si on dose la cholestérine dans la surrénale des individus autopsiés dans les hôpitaux, on n'observe que très rarement le chiffre moyen normal de 50 grammes que nous indiquons; la majorité des surrénales, et en particulier celles qui semblent les moins touchées par la maladie, présentent une teneur oscillant autour de 20 grammes pour 1.000 grammes de substance fraîche. L'explication de cette divergence semble résider dans un certain épuisement des lipoides de la corticalité surrénale pendant la période plus ou moins longue de l'agonie.

Ce n'est en effet que dans le cas de mort brusque, comme chez les accidentés que l'on trouve le chiffre moyen normal de 50 grammes, tandis que dans la mort avec agonie le chiffre moyen considérablement abaissé oscille autour de 20 grammes. Il nous faudra tenir compte de ces faits dans l'interprétation de nos résultats sur la cholestérine des surrénales au cours des différentes maladies.

*
* *

Pendant la gestation, on sait que la surrénale est le siège d'une hypertrophie manifeste, la glande pouvant atteindre jusqu'à quatre ou cinq fois son volume primitif. Cette hypertrophie coïncide avec un hyperfonc-

TABLEAU 13. — Teneur en cholestérine des surrénales dans le mal de Bright.

	POIDS DES DEUX SURRÉNALES	CHOLESTÉRINE POUR 1.000 GR. DE GLANDE FRAICHE		POIDS DES DEUX SURRÉNALES	CHOLESTÉRINE POUR 1.000 GR. DE GLANDE FRAICHE
Azotémie, urémie respiratoire. .	9 gr. 50	49 gr.	Hypertension (T = 28), hémorra- gie cérébrale.	16 gr.	61 gr.
Chlorurémie, hypertension (24- 29) — coma (adénome des surrénales).	40 gr.	48 gr.	Hypertension (T = 26), hémorra- gie cérébrale.	12 gr. 50	77 gr. 45
Chlorurémie	10 gr. 50	49 gr.	Hypertension (T = 24), (0 albumi- nurie)	13 gr.	49 gr. 32
Néphrite chronique.	13 gr.	34 gr. 64	Azotémie, coma urémique . . .	14 gr. 50	79 gr. 68
Néphrite chronique	12 gr. 50	47 gr. 50	Hypertension (T = 24), œdème aigu du poulmon (0 lésion rénale) . .	11 gr. 50	38 gr. 80
Azotémie, coma urémique . . .	11 gr.	62 gr. 85			
.					

Taux moyen de la cholestérine dans les surrénales prélevées aux autopsies : 20 gr.

tionnement de l'organe surtout marquée au niveau de la corticale. Guieysse, le premier, attira l'attention sur ce point et montra chez l'animal en état de gestation l'augmentation du nombre des vacuoles, des corps sidérophiles, des grains de zymogène et des granules pigmentaires dans les cellules de la corticalité surrénale. Albrecht et Weltmann par des examens micro-chimiques ont constaté parallèlement une augmentation des éthers de la cholestérine à l'intérieur des cellules, contemporaine de l'augmentation plus générale des gouttelettes graisseuses signalée par Gottschau, Alezais et Guieysse. Les figures de division directe et indirecte deviennent en même temps plus abondantes et se répartissent dans les différents étages de la zone corticale. Ces diverses modifications structurales indiquent une exagération des processus sécrétoires de l'écorce de la surrénale au cours de la gestation.

Dans le mal de Bright, nous avons insisté sur la fréquence de l'hypercholestérinémie et sur son taux particulièrement élevé. De nombreux auteurs, et en particulier Pilliet, Vaquez, Josué ont montré la fréquence de l'hyperépiphrie au cours de cette maladie. Il s'agit d'une hyperplasie portant plus spécialement sur la substance corticale et qui peut être parfois considérable.

Les dosages chimiques nous apprennent en même temps que la teneur de ces surrénales en cholestérine est très augmentée et que cette augmentation porte non seulement sur le chiffre absolu, mais également sur les proportions centésimales de cette substance dans la glande (tableau 13). Ainsi donc dans le mal de Bright,

TABLEAU 14. — Teneur en cholestérine des surrénales dans l'infection.

	POIDS DES DEUX SURRÉNALES	CHOLESTÉRINE POUR 1000 GR. DE GLANDE FRAICHE		POIDS DES DEUX SURRÉNALES	CHOLESTÉRINE POUR 1000 GR. DE GLANDE FRAICHE
Tuberculose pulmonaire (à marche rapide)	12 gr. 50	2 gr. 08	Tuberculose pulmonaire (ancienne et fibreuse)	13 gr.	34 gr. 15
— — — — —	27 gr.	2 gr. 96	Septicémie streptococcique	16 gr.	4 gr. 10
— — — — —	8 gr.	4 gr. 60	— — — — —	12 gr. 50	4 gr. 28
— — — — —	9 gr.	15 gr.	Granulie	9 gr.	12 gr. 80
— — — — —	9 gr. 80	11 gr. 90	— — — — —	15 gr.	16 gr. 50
— — — — —	11 gr.	16 gr. 60	Méningite cérébro-spinale	12 gr. 50	11 gr. 50
— — — — —	10 gr. 50	2 gr. 86	Tétanos	?	15 gr. 80
— — — — —	11 gr.	5 gr. 86	Fièvre typhoïde	13 gr.	6 gr. 50
Tuberculose pulmonaire (ancienne et fibreuse)	9 gr.	28 gr. 60	Pneumonie	16 gr. 50	4 gr. 70
— — — — —	9 gr. 50	24 gr. 40	— — — — —	9 gr.	20 gr. 17
Taux moyen de la cholestérine dans les surrénales prélevées aux autopsies. 20 gr.					

l'augmentation de la cholestérine dans la surrénale et l'augmentation de la cholestérine dans le sérum sont deux états qui s'observent encore parallèlement et qui semblent encore reliés l'une à l'autre par la même cause : l'hyperépinéphrie.

Inversement, dans l'infection, la surrénale subit à un certain stade une déficience fonctionnelle parfois très prononcée.

On connaît la fréquence des signes d'insuffisance surrénale au cours des états infectieux et l'importance de cet hypofonctionnement qui va jusqu'à déterminer la mort brusque. Histologiquement, on observe dans la corticalité surrénale une augmentation de volume des cellules dont le protoplasma devient granuleux et abandonne son aspect spongiocytaire.

En même temps les noyaux se pycnosent et perdent peu à peu leurs propriétés tinctoriales. Ces lésions peuvent être encore plus accentuées et aboutir à la nécrose cellulaire complète. Dans cette surrénale, en voie de dégénérescence, les lipoïdes diminuent d'une manière notable et vont même jusqu'à disparaître entièrement comme dans les cas observés par Léon Tixier et Jean Troisier dans la scarlatine. Les dosages chimiques que nous avons entrepris ne sont pas moins édifiants et montrent une diminution considérable de la cholestérine des surrénales chez les individus morts d'infection ; ces organes particulièrement riches en cholestérine en viennent à ne plus contenir que quelques grammes de cette substance pour 1.000 parties de glande fraîche (tableau 14).

L'ensemble de ces recherches montre qu'une relation étroite relie le fonctionnement de la glande surrénale au point de vue de la cholestérinogénie, à la teneur en cholestérine du sérum. Dans tous les cas, à l'hyperépinéphrie correspondent une hypergénèse cholestérinique surrénale et l'hypercholestérinémie (gravidiques et brigthiques); à l'hypoépinéphrie correspondent au contraire une diminution de la cholestérine des surrénales et l'hypocholestérinémie (infection). Ces faits à eux seuls sont déjà très suggestifs et laissent entrevoir la place importante qui revient à la glande surrénale dans la genèse de la cholestérinémie.

*
* *

Nous avons pensé pouvoir donner une preuve directe à cette théorie en nous adressant à l'expérimentation. Les recherches que nous avons entreprises avec Jean Troisier sur des chiens ayant subi l'opération de la surrénalectomie, nous ont conduit à des constatations très nettes.

Nos expériences ont toutes porté sur des chiens mâles, endormis au chloral-morphine. Après laparatomie latérale, on dissèque la glande surrénale droite ou gauche, on lie le pédicule veineux et on fait l'ablation de la glande; l'abdomen est renfermé et, si l'opération a été conduite aseptiquement, l'animal est rétabli dès le surlendemain. Voici, les résultats d'une des dix expériences que nous avons pratiquées, et que l'on peut considérer comme type :

M., chien de 12 kilogrammes.

La cholestérine sanguine est dosée avant l'opération :

5 Février 1912.		1 gr. 90	pour 1.000
6	—	1 gr. 95	—
7	—	1 gr. 95	—
8	—	1 gr. 95	—
10	—	2 gr. 20	—
11	—	1 gr. 80	—
19	—	1 gr. 92	—

Surrénalectomie droite. Chloral-morphine en injection intrapéritonéale. Antisepsie à la teinture d'iode. Par incision abdomino-lombaire oblique, on arrive sans éviscération sur le pôle supérieur du rein. Après section du ligament surrénohépatique, la surrénale est disséquée aux ciseaux, puis extirpée en totalité sans hémorragies. Le pédicule veineux est lié. L'abdomen est fermé. La surrénale pèse 0 gr. 375. Les suites opératoires sont parfaites, la cicatrisation de la paroi se fait *per primam*, sans trace de suppuration.

Le deuxième jour, l'animal s'alimente normalement.

On dose la cholestérine sanguine après l'opération (sur 2 centimètres cubes de sérum).

20 Février 1912.		2 gr. 25	pour 1.000
21	—	1 gr. 95	—
22	—	1 gr. 95	—
23	—	2 gr. 13	—
24	—	2 gr. 90	—
26	—	2 gr. 40	—
27	—	2 gr. 88	—
29	—	3 gr. 30	—
1 ^{er} Mars 1912		3 gr. 75	—
2	—	3 gr. 90	—
4	—	4 gr. 05	—
5	—	4 gr. 02	—
6	—	3 gr.	—
7	—	3 gr.	—
8	—	2 gr. 55	—

9 mars 1912		1 gr. 89	pour 1.000
11 —		1 gr. 68	—
12 —		1 gr. 62	—
13 —		1 gr. 80	—
14 —		1 gr. 85	—

Examiné ultérieurement tous les mois, le taux de la cholestérine sanguine oscille entre 1 gr. 80 et 2 grammes. Opéré de surrénalectomie gauche, l'animal meurt douze heures après (21 octobre 1912). Le taux de la cholestérinémie, de 1 gr. 85 avant cette seconde opération, reste à 1 gr. 85 six heures après. Le poids de la surrénale gauche est de 0 gr. 56. L'examen histologique montre que le parenchyme est en parfaite activité cellulaire; sa richesse en lipoides est considérable.

On voit que, dans cette expérience, le taux de la cholestérine sanguine, qui oscillait avant la surrénalectomie entre les chiffres de 1 gr. 80 à 2 gr. 20, est resté pendant peu de temps (quatre jours) au taux normal, puis n'a pas tardé à s'élever progressivement à 3 gr. 30 (10^e jour), puis à 4 gr. 05 (14^e jour), chiffre extrêmement élevé comme on voit. La courbe revient ensuite rapidement à la normale les jours suivants.

Dans une série d'expériences identiques (fig. 20 et 21), nous avons retrouvé cette hypercholestérinémie transitoire. Le point le plus élevé de la courbe est atteint de la fin de la première semaine à la fin de la seconde. Les chiffres étaient compris entre 2 gr. 20 et 4 gr. 05. Parfois, après un abaissement momentané, la courbe se relevait une seconde fois avant de rester définitivement à la normale. Nous n'avons trouvé d'exception à cette phase d'hypercholestérinémie que chez deux ani-

maux. Mais il est à noter que, dans ces cas, il y avait eu infection opératoire ou post-opératoire de la plaie, désunie et suppurante. Or, nous avons montré précé-

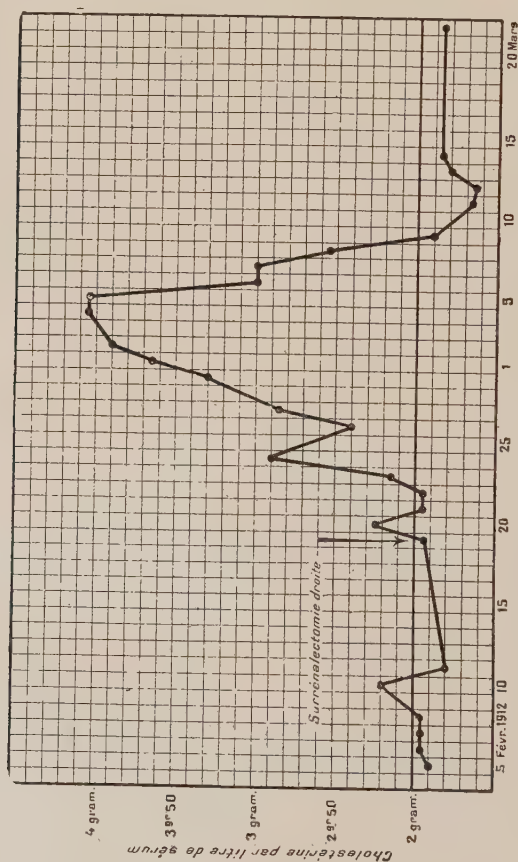


Fig. 20. — Hypercholestérinémie consécutive à la surrénalectomie unilatérale.

demment que l'infection est une cause d'abaissement de la cholestérinémie.

On pouvait se demander si cette hypercholestérinémie

était bien liée à la surrénalectomie. Ne pouvait-elle être d'origine anesthésique? Nous nous sommes assurés que l'anesthésie au chloral-morphine que nous employions ne modifie pas le taux de la cholestérine.

Elle n'était pas d'origine alimentaire; le régime de nos chiens, toujours identique, était le même pour les surrénalectomisés et les animaux témoins. Elle n'était pas

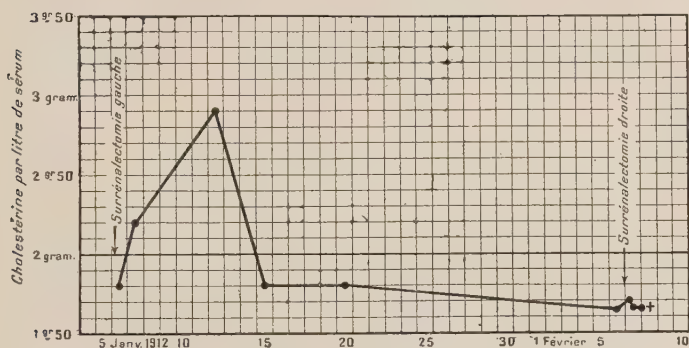


Fig. 21. — Hypercholestérinémie consécutive à la surrénalectomie gauche. Cholestérinémie normale après la surrénalectomie droite pratiquée un mois après.

liée à la soustraction sanguine, car la quantité de sang prélevé à chaque examen était trop faible (5 centimètres cubes de sang, chiens de 10 à 12 kilogrammes) pour pouvoir influencer sur le taux de la cholestérinémie; de plus, elle aurait dû se produire chez les animaux témoins. L'hypercholestérinémie enfin n'était pas due au traumatisme opératoire: la néphrectomie unilatérale, la splénectomie, la pancréatectomie partielle ne nous ont pas paru élever le taux de la cholestérinémie au delà des limites physiologiques (fig. 22 et 23).

Il n'en est pas de même après ablation d'autres glandes endocrines; la thyphoïdectomie unilatérale, par exemple, amène une hypercholestérinémie bien moins accentuée que celle de la surrénalectomie, mais dont l'évolution est analogue.

*
* *

L'hypercholestérinémie des animaux monocapsulisés pent s'interpréter indépendamment de l'action vicariante possible des autres glandes endocrines, par une élaboration

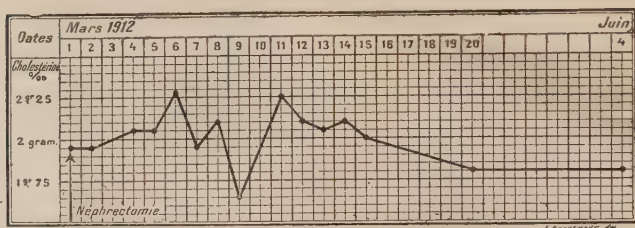


Fig. 22. — Cholestérinémie normale après néphrectomie.

ration excessive de cholestérine dans la surrénale restante, suivie d'une sécrétion interne. L'ensemble des faits que nous avons relatés précédemment, d'ordre chimique et histologique, plaide déjà en faveur de cette hypothèse. Les faits suivants lui apportent une confirmation.

L'hypercholestérinémie consécutive à l'ablation d'une capsule apparaît à peu près au même moment que l'hypertrophie compensatrice de la surrénale laissée en place, hypertrophie qui peut être à ce point considé-

able que le poids de la capsule restante arrive à

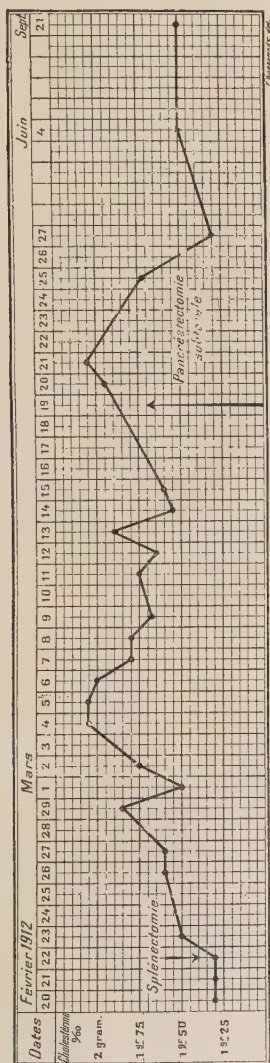


Fig 23. — Cholestérinémie ne dépassant pas le taux normal après splénectomie et pancréatectomie subtotale pratiquée un mois après.

dépasser le poids initial des deux capsules (Oppenheim)

Il y a là un parallélisme frappant entre cette réaction surrénale hypercompensatrice et la réaction hypercompensatrice sanguine que nous venons de signaler. D'autre part, les constatations histologiques de A. Ciaccio que nous avons vérifiées montrent que la surrénale laissée en place est le siège d'une activité cellulaire intense aboutissant à une abondante sécrétion lipoïdique de la corticale. La confrontation de ces recherches, faites dans un esprit différent, permet de saisir la corrélation étroite qui existe entre l'hypercholestérinémie succédant à l'ablation d'une surrénale et l'hyperactivité surrénale consécutive. Ainsi nous pouvons saisir sur le fait *le passage dans le sang de la cholestérine élaborée dans la corticalité de la surrénale*.

L'augmentation du taux de la cholestérine sanguine que nous avons observée n'est pas définitive et nous avons toujours vu la cholestérinémie revenir dans ses limites normales vers la troisième semaine après l'opération.

Pour compléter ces expériences, nous avons procédé chaque fois à l'extirpation de la seconde surrénale plusieurs semaines après la première opération, lorsque l'animal avait retrouvé son parfait équilibre physiologique et cholestérinémique. Les animaux ainsi opérés ne présentent pas d'hypo ou d'hypercholestérinémie dans leur courte survie, qui ne dépasse pas quelques heures.

Ces recherches permettent de saisir le mécanisme de l'hypercholestérinémie des brightiques et des gravidiques qui, comme chez nos animaux décapsulés, est liée à un hyperfonctionnement de la glande surrénale

et à une élaboration exagérée de la cholestérine dans la corticale de cet organe. Il s'agit là d'une *hypercholestérinémie par hypergénèse* bien différente de l'*hypercholestérinémie par rétention* que nous allons maintenant étudier chez les hépatiques.

CHAPITRE IV

DESTINÉE DE LA CHOLESTÉRINE DU SÉRUM

Rôle du foie dans l'élimination de la cholestérine de l'organisme. — L'hypercholestérinémie par rétention.

Nous avons vu dans le précédent chapitre que l'hypercholestérinémie des brightiques reconnaît comme cause l'hyperménopausa cholestérinique dont la surrénale est le siège et les dosages pratiqués dans ces organes nous ont montré constamment une augmentation notable de leur teneur en cholestérine.

Chez les ictériques, on n'observe rien de semblable, et malgré le taux souvent élevé de la cholestérinémie, les surrénales n'offrent pas l'aspect d'organes en hyperfonctionnement. Les dosages chroniques que nous avons pratiqués viennent confirmer les données histologiques et indiquent que la teneur en cholestérine du parenchyme surrénal, loin d'être augmentée dans les états ictériques est, au contraire, plutôt abaissée (tableau 15).

Ici, comme d'ailleurs pour nos précédents malades, nous avons examiné également la teneur en cholesté-

rine des autres organes, et nous n'avons pu déceler aucune modification sensible du taux de la cholestérine dans le rein, le pancréas ou le foie (tableau 15) :

TABLEAU 15. — Teneur en cholestérine des surrénales et du foie dans l'ictère.

	TENEUR P. 1.000 DU FOIE	POIDS DES DEUX SURRÉ- NALES	TENEUR P. 1.000 DESSURRÉ- NALES
Cancer secondaire du foie sans ictère.	3 gr. 40	8 gr.	15 gr.
Cancer de la vésicule et du foie, lithiase, ictère par rétention. . . .	4 gr. 50	9 gr. 50	15 gr. 60
Cancer de la vésicule et du foie, lithiase, ictère par rétention	3 gr. 50	12 gr.	18 gr. 50
	part. cancéreuse: 7 gr. 20		
Lithiase et ictère par rétention. . . .	3 gr. 20		12 gr. 20
			
Taux moyen de la cholestérine dans les organes prélevés aux autopsies..	3 gr. 50		20 gr.

L'hypercholestérinémie des ictériques semble donc différer absolument au point de vue de sa genèse de l'hypercholestérinémie des brightiques. L'opposition entre les deux se poursuit également sur le terrain chimique. On voit, en effet, l'hypercholestérinémie des brightiques s'accompagner d'une lipémie en rapport avec le chiffre de la cholestérine et les sérums très chargés en cholestérine sont ici dans la règle fortement lactescents. Au contraire, chez les ictériques, l'augmentation porte avant tout sur la cholestérine et les malades présentent fréquemment un *chiffre élevé de la cholestérinémie sans la moindre lactescence du sérum*. De

plus, Widal, Weill et Laudat ont montré que chez les brightiques, l'augmentation porte à la fois sur la cholestérine libre et la cholestérine éthérifiée du sérum, et qu'au contraire, chez *les ictériques l'augmentation porte presque exclusivement sur la cholestérine libre.*

Quel est donc le mécanisme de cette hypercholestérinémie? L'observation des faits cliniques et expérimentaux montre qu'elle est intimement liée à un *trouble portant tout spécialement sur la fonction biliaire sécréto-excrétrice du foie.*

Une première démonstration nous en est donnée par l'hypercholestérinémie, qui parallèlement à l'ictère par rétention survient chez les chiens après ligature du cholédoque. Ces expériences que nous avons entreprises avec MM. le Professeur Chauffard et Guy Laroche portent sur six chiens chez lesquels nous avons pratiqué la ligature basse du cholédoque aussi aseptiquement que possible. Observons qu'en pareil cas il est néanmoins très difficile d'éviter toute réaction angiocholitique, la ligature portant sur une région du canal normalement infectée.

Le tableau 16 qui résume ces recherches, montre que consécutivement à la rétention biliaire, l'hypercholestérinémie apparaît dans tous les cas, se montrant au maximum chez le chien tué au 20^e jour. Les dosages pratiqués en même temps dans les autres organes n'indiquent aucune augmentation de la cholestérine, en particulier dans les surrénales ou dans le foie. Ces faits donnent déjà ainsi l'impression qu'il s'agit ici non d'une hypercholestérinémie active comme chez les gravidi-

TABLEAU 16. — Taux comparé de la cholestérine dans le sérum, le foie et les surrénales du chien après ligature du cholédoque.

	DURÉE DE L'ICTÈRE	LÉSIONS DU FOIE	CHOLESTÉRINÉMIE		TENEUR EN CHOLESTÉRINE p. 1000		
			Avant l'opération.	Après l'opération	De la bile vésiculaire.	Du foie.	Des surrénales.
I	13 jours.	Pas d'angiocholite	1 gr. 83	2 gr. 91	?	3 gr. 96	18 gr. 40
II	23 jours.	Gros d'abcès aréolaire	1 gr. 80	2 gr. 85	0 gr. 87	3 gr. 21	15 gr. 85
III	11 jours.	Pas d'abcès du foie. Cholépéritoine.	1 gr. 70	3 gr. 15	0 gr. 35	3 gr. 10	15 gr. 20
IV	20 jours.	Foie suppuré.	1 gr. 70	5 gr. 40	0 gr. 37	4 gr. 62	18 gr. 80
V	13 jours.	Pas d'abcès du foie. Cholépéritoine.	1 gr. 70	2 gr. 25	?	?	?
VI	52 jours.	Pas d'abcès du foie.	1 gr. 70	2 gr. 40	4 gr. 50	3 gr. 60	38 gr. 60
	Moyenne chez les chiens normaux.		1 gr. 80		1 gr. 50	3 gr. 50	50 gr.

ques et les brightiques, mais d'une hypercholestérinémie passive, ayant pour cause directe le défaut de la sécrétion biliaire et la rétention de ce liquide dans l'organisme. Il semble donc bien que l'augmentation de la cholestérine dans le sang a dans ce cas la même valeur que la rétention parallèle des autres éléments de la bile : la bilirubine et les sels biliaires; c'est pourquoi nous lui avons donné le nom d'*hypercholestérinémie par rétention*.

L'observation clinique vient illustrer d'une manière frappante cette théorie et nous fait assister à l'évolution complète du phénomène : l'apparition de l'hypercholestérinémie avec la suppression de l'élimination biliaire intestinale et sa disparition avec le rétablissement de cette fonction.

Voici deux observations prises entre plusieurs calquées sur le même type :

OBS. I. — Alphonsine F..., vingt-neuf ans; entre à l'hôpital le 3 novembre 1910 pour coliques hépatiques dont elle souffre depuis un mois. Les téguments sont jaune safran et les urines jaune acajou contiennent des pigments biliaires. Les matières ne sont pas décolorées.

	TAUX DE LA CHOLESTÉRINÉMIE
3 nov. — A l'entrée.	1 gr. 95
5 nov. — L'ictère augmente, les matières com- mencent à se décolorer.	2 gr. 25
10 nov. — La malade jaunit de plus en plus, les matières sont décolorées	2 gr. 80
15 nov. — L'ictère est intense, les matières décolo- rées et les urines très foncées. A par- tir de ce jour la malade prend du sali- cylate de soude	3 gr. 80

TAUX DE LA
CHOLESTÉRINÉMIE

20 nov. — L'ictère s'atténue les urines sont moins foncées	3 gr. 10
25 nov. — L'ictère diminue encore, les matières se recolorent	2 gr. 50
30 nov. — L'ictère continue à diminuer. Les matières sont colorées.	2 gr. 10
5 déc. — Les téguments ne gardent plus qu'une subictérique. Les urines et les matières son redevenues normales. La malade quitte l'hôpital	1 gr. 70

Obs. II. — N..., cinquante-cinq ans, artiste lyrique; entre à Cochin le 7 novembre 1910 pour coliques hépatiques qui, sauf quelques intervalles de rémission, lui durent depuis le mois d'août. Actuellement, le malade a un ictère très prononcé avec décoloration fécale. Le 22 novembre, il entre dans le service de M. Quénu où il est opéré. On lui retire 7 calculs de la vésicule et on lui laisse une fistule biliaire pendant quelque temps. La bile qui s'écoule est soigneusement recueillie et *presque entièrement restituée au malade sous forme de lavement*.

TAUX DE LA
CHOLESTÉRINÉMIE

7 nov. — A l'entrée	4 gr. 30
22 nov. — A l'opération	4 gr. 20
27 nov. — Le malade déjàunit.	3 gr. 40
2 déc. — Le malade continue à déjàunir	2 gr. 60
7 déc. — L'ictère a totalement disparu	1 gr. 80

La fistule biliaire fermée, le malade quitte l'hôpital, ne souffrant plus et ne présentant plus d'ictère. Ajoutons que, par la suite, l'ictère est progressivement réapparu bien que le malade continue à ne plus souffrir. Il est revenu à l'hôpital, et nous lui avons trouvé :

TAUX DE LA
CHOLESTÉRINÉMIE

15 février.	2 gr. 40
10 avril.	3 gr. 50

Ainsi dans ces observations, les progrès de l'hypercholestérinémie et sa chute suivent pas à pas les progrès et la disparition de la rétention biliaire dont la cause réside au niveau de la glande hépatique. Ces faits semblent donc bien indiquer que *la cholestérine est normalement éliminée par le foie, et que par suite de la suppression de la sécrétion biliaire, elle est retenue dans l'organisme en même temps que ses congénères : la bilirubine et les sels biliaires.*

Un complément nécessaire doit toutefois être adjoint à cette théorie. Si on examine, en effet, ce qui se passe du côté de la bile pendant la chute rapide de la cholestérinémie qui suit la libération des voies biliaires, on est tout étonné de ne retrouver dans la bile qu'une partie de la cholestérine qui a disparu de l'organisme. C'est ainsi que dans notre observation II, *consécutivement au fonctionnement de la fistule biliaire*, la cholestérine par litre de sérum est passée en l'espace de 15 jours, de 4 gr. 30 à 1 gr. 80. Or, nous n'avons retrouvé dans la bile qu'une quantité quotidienne de cholestérine inférieure à 0 gr. 30, *et encore cette faible partie était-elle restituée à l'organisme sous forme de lavement.* Il y a dans ces chiffres, une disproportion manifeste entre l'énorme quantité de cholestérine qui disparaît de l'organisme par le foie et la faible proportion qui apparaît dans la bile. Tout porte ainsi à croire que la

cholestérine éliminée par le foie apparaît dans la bile en majeure partie sous forme d'un produit de transformation. Les analogies de constitution et la parenté chimique qui relie la cholestérine à l'acide cholalique et que nous avons précédemment développées apportent un sérieux appui à cette conception et militent en faveur de la *transformation en acide cholalique, au niveau du foie, d'une proportion importante de la cholestérine qui s'élimine de l'organisme*. On voit ainsi la cholestérine contribuer à la formation du noyau des sels biliaires. Cette théorie se trouve contrôlée par le fait que chez certains animaux : les sélaciens, comme l'a bien démontré Hammarsten, le noyau des sels biliaires est directement représenté par des homologues supérieurs de la cholestérine.

Puisque l'acide cholalique de la bile provient de la transformation de la cholestérine par le foie, l'une des conséquences de la rétention de cholestérine doit être la diminution de production d'acide cholalique; c'est précisément ce qui a lieu. On sait, en effet, que la quantité des sels biliaires de l'organisme, qui normalement, est de 8 à 10 grammes s'abaisse considérablement dans les états ictériques, au point de n'être plus que de quelques décigrammes. Il s'agit bien là d'une diminution de production de cet élément et non d'une destruction comme on serait tenté de le croire, car les sels biliaires introduits dans le sang des animaux se retrouvent toujours intégralement dans l'organisme (Leyden, Stadelmann). L'acide cholalique ayant son origine dans la cholestérine éliminée par le foie, on conçoit ainsi qu'une

diminution dans l'élimination hépatique de la cholestérine amène une diminution dans la production de l'acide cholalique.

Hypercholestérinémie par rétention et diminution de production d'acide cholalique sont ainsi deux états connexes occasionnés par une seule et même cause : le défaut d'élimination de la cholestérine par le foie.

Cette conception nouvelle prête singulièrement à réflexion et nous fait entrevoir l'explication scientifique de l'élément diathésique héréditaire qui tient une place si importante dans la pathogénie de la *lithiase biliaire* et que l'on pourrait traduire chimiquement par cette formule : *hypercholestérinémie et diminution consécutive de l'acide cholalique dans la bile.*

CONCLUSIONS

En appliquant aux recherches cliniques et physiologiques les méthodes chimiques de dosage de la cholestérine que nous avons instituées et dont l'exactitude est aujourd'hui bien établie, nous avons recueilli, en collaboration avec MM. le Professeur Chauffard et Guy Laroche, un ensemble de constatations concernant le *cycle de la cholestérinémie* et dont les conclusions sont les suivantes :

I. — Le taux de la cholestérine oscille normalement dans le sérum humain entre 1 gr. 40 et 1 gr. 90 et on peut considérer le chiffre de 1 gr. 60, comme taux moyen normal de la cholestérinémie chez l'homme.

II. — Le taux de la cholestérine du sérum subit d'importantes modifications au cours de la gestation et de différents états pathologiques :

Il est augmenté pendant la durée de la période gravidique et puerpérale.

Très abaissé dans la règle pendant la période d'état des infections, il s'élève au contraire au-dessus de la normale pendant la période de convalescence.

L'hypercholestérinémie est souvent considérable au

cours des états brightique et ictérique, où on la voit atteindre des chiffres parfois supérieurs au taux de 15 grammes par litre.

L'hypercholestérinémie n'est pas la règle dans le diabète. Elle est subordonnée à la lipémie qu'elle accompagne d'ailleurs partout d'une manière habituelle.

III. — Ces constatations sériques sont en rapport avec ce que nous avons observé parallèlement au niveau de certaines glandes à sécrétion interne. Les faits cliniques joints à l'expérimentation nous ont conduit à fixer dans la *glande surrénale* et le *corps jaune* deux centres importants de la cholestérinogénèse et le *lieu principal d'origine de la cholestérine du sérum*.

L'apport direct alimentaire n'est qu'accessoire dans la genèse de la cholestérinémie qui reconnaît en majeure partie une origine endogène.

L'hypercholestérinémie des brightiques et des gravidiques est ainsi une *hypercholestérinémie par hypergénèse*.

IV. — En ce qui concerne le sort de la cholestérine du sérum, nous avons mis en évidence le rôle du foie dans le métabolisme de cette substance. *La cholestérine est normalement éliminée par le foie*, mais d'après notre opinion personnelle, ce n'est qu'en faible partie sous forme de cholestérine, la majeure partie apparaissant dans la bile sous forme d'un produit de transformation : *l'acide cholalique*. La cholestérine contribue ainsi à former le noyau des sels biliaires.

Dans le cas de trouble de la fonction biliaire du foie, la cholestérine est retenue dans l'organisme.

L'hypercholestérinémie qui apparaît dans ce cas est une *hypercholestérinémie par rétention* et prend place dans le syndrome de la rétention biliaire à côté de la bilirubinémie et de la cholalémie.

Vu : le Président,
CHAUFFARD

Vu : Le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- Albrecht et Weltmann.** — Ueber das Lipoid der Nebennierende. *Wiener Kl. Wochenschrift*, 6 avril 1911, p. 483.
- Apert, Péchery et Rouillard.** — Mesure de la cholestérinémie chez les diabétiques. *Société de Biologie*, 25 mai 1912.
- Becquerel et Rodier.** — *Recherches sur la composition du sang dans l'état de santé et dans l'état de maladie*. Paris, 1844.
- Berthelot.** — Sur plusieurs alcools nouveaux. Combinaison des acides avec la cholestérine, l'éthanal, le camphre de Bornéo et la méconine. *Annales de chimie et physique*, 1859, 56, p. 51-98.
- Bondzynski et Humnicki.** — Ueber das Schicksal des Cholesterins im tierischen Organismus. *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, 1896, 22, p. 396-410.
- Boudet.** — Nouvelles recherches sur la composition du sang humain. *Annales de chimie et de physique* 1833, 52, p. 337-348.
- Chauffard (A.).** — Les dissociations des états cholémiques. *Presse médicale*, 29 février 1912.
- Chauffard (A.) et Guy Laroche.** — Pathogénie du xanthélasme. *Semaine médicale*, 25 mai 1910, p. 241.
- Chauffard (A.), Charles Richet fils et Grigaut (A.).** — La cholestérinémie au cours de la tuberculose pulmonaire. *Société de Biologie*, 25 février 1911, p. 276.
— Dosage comparé de la cholestérine dans le sérum et dans les œdèmes. *Ibid.* 4 mai 1911, p. 317.
- Chauffard (A.), Guy Laroche et Grigaut (A.).** — Le taux de la

cholestérinémie chez les hépatiques. *Société de Biologie*, 7 janvier 1911, p. 20.

Chauffard (A.), Guy Laroche et Grigaut (A.)— Evolution de la cholestérinémie chez les typhiques. *Ibid.*, 14 janv. 1911, p. 70.

— Le taux de la cholestérinémie au cours des cardiopathies. *Ibid.*, 21 janvier 1911 p. 108.

— Evolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique et puerpéral. *Ibid.*, 1^{er} avril 1911, p. 536.

— Le taux de la cholestérine dans le sang du cordon ombilical et dans le liquide amniotique, *Ibid.*, 8 avril 1911, p. 568.

— Evolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique et puerpéral. *L'obstétrique*, mai 1911, p. 481.

— Le taux de la cholestérine dans le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. *Société de Biologie*, 27 mai 1911, p. 855.

— Évolution de la cholestérinémie au cours des infections aiguës. *Semaine médicale*, 6 décembre 1911.

— Fonction cholestérinogénique du corps jaune. Preuves histologiques. *Société de Biologie*, 16 février 1912, p. 223.

— Fonction cholestérinogénique du corps jaune. Preuves chimiques, *Ibid.*, 17 février 1912, p. 265.

— De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans différents états pathologiques. *Ibid.*, 6 juillet 1912, p. 23.

— Recherches sur l'origine de la cholestérine biliaire. *Ibid.*, 10 mai 1913, p. 1005.

— Recherches expérimentales sur la cholestérinémie après ligature du cholédoque. *Ibid.*, 24 mai 1913, p. 1093.

Ciaccio (A.). — Les lipoides intra-cellulaires. *Biologie médicale*, 10^e année, n^o 8.

Diels et Abderhalden. — Zur Kenntniss des Cholesterins. — I. Mitteilung *Berichte d. d. Chem. Gesell.*, 1903, 36, p. 3177-3183. Acide $C^{27}H^{44}O^4$ p. 3179.

II. Mitteilung. *Ibid.*, 1904, 37, p. 3092-3103. Acide $C^{27}H^{44}O^4$, p. 3092. Cholesténone, p. 3099.

Dormeyer (C.). — Vorläufige Mitteilung. Die quantitative Bes-

timmung von Fett in tierischen Organen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 61, p. 341.

Dormeyer (C). — Originalmitteilung. Die quantitative. Bestimmung von Fetten, Seifen und Fettsäuren in tierischen Organen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 65, p. 90.

Doree (Charles). — Contributions to the chemistry of cholesterol and coprosterol. *Journ. of the chemical Society of London*, 1909, 95, p. 638-656.

Ellis (G. W.) — The origin and destiny of cholesterol in animal organism. Voir GARDNER.

Fauré-Frémiet, Mayer et Schaeffer. — Sur la microchimie des corps gras. *Archives d'anatomie microscopique*, 1910, 12, p. 19.

Ferré (G.) Mauriac (P.) et Defaye. — Sur la quantité de cholestérine contenue dans certains liquides normaux ou pathologiques de l'organisme. *Soc. de Biol.*, 13 juillet 1912.

Flandin (Charles). — *Pathogénie de la lithiase biliaire*. Thèse de Paris, 1912.

Flint. — Esperimental researches into a new excretory fonction of the liver consisting in the remoral of cholesterin from the blood and its discharge from the body in the form of stercorin. *American Journal of the Medical Sciences*, octobre 1862.

Fraser (Mary T.). — The origin and destiny of cholesterol in animal organism. Voir GARDNER.

Gardner (J.-A.). — The Origin and Destiny of cholesterol in animal organism. *Proceedings of the Royal Society B*.

Part. I. — CHARLES DOREE et GARDNER. — On the so-called Hippocoprosterol, *Ibid.*, 1908, 80, p. 212-226.

Part. II. -- CHARLES DOREE et GARDNER. — The excretion of cholesterol by the dog. *Ibid.*, 1908, 80, p. 227-239.

Part. III. — CHARLES DOREE et GARDNER. — The absorption of cholesterol from the food and its appearance in the blood. *Ibid.*, 1909, 81, p. 109-128.

Part. IV. — C. W. ELLIS et GARDNER. — The cholesterol

- contents of eggs and chicks. *Ibid.*, 1909, 81, p. 129-132.
- Part. V. — MARY T. FRASER et GARDNER. — On the inhibitory action of sera of rabbits fed on diets containing varying amounts of cholesterol on the hæmolysis of blood by saponin. *Ibid.*, 1909, 81, p. 230-247.
- Part. VI. — G. W. ELLIS et GARDNER. — The excretion of cholesterol by the cat. 1909, 81, p. 505-515.
- Part. VII. — MARY T. FRASER B. S. et GARDNER. — On the quantity of cholesterol and cholesterol esters in the blood of rabbits fed on diets containing varying amounts of cholesterol. *Ibid.*, 1910, 82, p. 559-560.
- Part. VIII. — G. W. ELLIS et GARDNER. — On the cholesterol content of the liver of rabbits under various diets during inanition. *Ibid.* 1912, 84, p. 461-470.
- Part. IX. — On the cholesterol content of the tissues other than liver of rabbits under various diets and during inanition. 1912, 85, p. 385-393.
- Part. X. — ELLIS et GARDNER. — On the excretion of cholesterol by man, when fed on various diets. 1913, 86, p. 13-19.
- Gaucher, Paris et Desmoulière. — Sur la teneur en cholestérine du sérum sanguin des syphilitiques. *Académie de médecine*, 16 juillet 1912.
- Goodman. — Über der Einfluss der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensauren und Cholesterin durch die Galle. *Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie*, 1907. IX, p. 91.
- Grigaut (A.). — Procédé colorimétrique de dosage de la cholestérine dans l'organisme. *Société de Biologie*, 7 mai 1910, p. 791.
- Dosage colorimétrique de la cholestérine dans l'organisme. *Ibid.*, 14 mai 1910, p. 827.
- Le taux de la cholestérinémie chez les herbivores. *Ibid.*, 29 juillet 1911, p. 274.
- Sur le dosage de la cholestérine dans les tissus. Procédé pondéral. *Ibid.*, 18 novembre 1911, p. 441.

- Grigaut (A.).** — Méthode de dosage de la cholestérine dans le sérum et dans les tissus. Procédé colorimétrique. *Ibid.*, 25 novembre 1911, p. 513.
- A propos du dosage de la cholestérine. Réponse à M. Gérard. *Ibid.*, 10 février 1912, p. 227.
- Les « protéo-cholestérides » du sérum et leur dédoublement en vue de l'extraction totale de la cholestérine. *Ibid.*, 8 juin 1913, p. 912.
- Sur le dosage de la cholestérine. Réponse à MM. Gérard et Iscovesco. *Ibid.*, 29 juin 1912, p. 1046.
- Dosage rigoureux de la cholestérine par la méthode de dosage dans le sérum et dans les tissus. *Ibid.*, 20 juillet 1912, p. 200.
- Cholestérine et cholestérinémie. *Biologie médicale*, mars 1913, p. 89.
- Grigaut (A.) et Laroche (Guy).** — Sur l'origine de la cholestérine et la valeur de la théorie de Flint. *Société de Biologie*.
- Grigaut (A.) et L'Huillier (A.).** — Taux comparé de la cholestérine des hématies et du sérum dans le sang normal et pathologique. *Société de Biologie*, 20 juillet 1912, p. 202.
- Hypercholestérinémie d'origine alimentaire chez le chien. *Ibid.*, 27 juillet 1912, p. 304.
- Grigaut (A.) et Troisier (Jean).** — L'hypercholestérinémie d'origine surrénale. *XIII^e Congrès français de médecine*. Paris, octobre 1912.
- Contribution à l'étude de l'origine endocrine de la cholestérine sanguine. L'hypercholestérinémie d'origine surrénale. *Presse médicale*, 28 décembre 1912.
- Grimbert et Laudat.** — Sur le dosage des lipoides dans le sérum sanguin. *Comptes rendus*, 11 novembre 1912.
- Grimbert, Laudat et Weill.** — Dosage des lipoides dans le sérum sanguin, *Société de Biologie*, 26 avril 1913, p. 898.
- Gundelach et Strecker.** — Untersuchung der Schweinegalle. *Liebig's Annalen*. 1847, 62, p. 228-232.

- Hoppe-Seyler.** — *Medicinish-chemische Untersuchungen.* Berlin 1866 Erstes heft., p. 141.
- Kawamura.** — *Die Cholesteriniesterverfettung*, Iena, 1911.
- Klein.** — Über die Resorption von Cholesterin und von Cholesterinestern. *Bioch. Zeitschr.*, 1910, p. 29.
- Klinkert.** — Onderzœkingen en beschouwingen omtrent de cholesterine-stofwisseling. *Nederl. Tijdschrift voor geneeskunde*, 1912, 25, p. 2046-2063.
- Kusumoto (Chasoburo).** — Über den Einfluss des Toluylendiamins auf die Ausscheidung des Cholesterins in der Galle. *Bioch. Zeitschrift*. 1908, 13, p. 354-364.
- Über den Einfluss des Toluylendiamins auf den Cholesteringehalt des Fäces. *Ibid.* 1908, 14, p. 407-410.
- Über den Cholesteringehalt der Hundefäces bei Gewöhnlichen Ernährung und nach Fütterung von Cholesterin, *Ibid.* 1908, 14, p. 411-415.
- Labbé (Henri) et Mlle Golgofsky.** — Substances saponifiables et insaponifiables des urines. *Soc. de Biol.*, 20 juillet 1912.
- Substances urinaires saponifiables chez quelques sujets normaux ou tuberculeux. *Ibid.*, 27 juillet 1912.
- Laroche (Guy) et Flandin (Charles).** — Recherche histologique de la cholestérine dans la bile et les parois de la vésicule biliaire. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 27 avril 1912.
- Latschinoff.** — Société chimique russe 5/17 nov. 1877. *Berich. d. d. chemis. Gesells.*, 1877, 10, p. 2059.
- Über ein bemerkenswerthes oxydationsproduct des Cholsäure. *Ibid.*, 1879, 12, p. 1518-1531.
- Liebermann.** — Über das Oxychinoterpen. *Ber. d. d. chem. Gesellschaft*, 1885, 18, p. 1804.
- Lifschütz.** — Studien über den Ursprung und die Bildung des Cholesterins. *Zeits. f. physiol. Chemie.*, 1908, 55, p. 1-8.
- Eine Spektralreaktion auf Oleinsäure. *Ibid.*, 1908, 56, p. 446-452.
- I Mitteilung. Über die Oxydation des Cholesterins

- (Oxycholesterine ; Chollansaure) *Ibid.*, 1906, 50, p. 436-440.
- Lifschütz.** — II Mitteilung : Die oxydationsprodukte des Cholesterins in den tierischen Organen (Knochen-Blut) *Ibid.*, 1907, 53 p. 140-148.
- III. Mitteilung : Die Oxydationsprodukte des Cholesterins in den tierischen Organen, 1908, 58, p. 175-185.
- IV. Mitteilung : (Vorbericht) : Die Oxydationsprodukte des Cholesterins in den tierischen Organen. *Ibid.*, 1909, 63, p. 222-235.
- Bestimmung der Oxydationsprodukte des Cholesterins. *Bioch. Zeitsch.* 1913, 48, p. 373-410.
- Loisel.** — Les phénomènes de sécrétion dans les glandes génitales. *Journal d'anatomie et de physiologie*, 1904-1905.
- Mauriac (Pierre) et Defaye.** — Remarques sur les réactions de dosage colorimétrique de la cholestérine employées en clinique, *Soc. de Biol.*, 1912, n° 26.
- Mayer (André), Mulon (P.) et Schaeffer (Georges).** — Contribution à la microchimie des surrénales. *Soc. de Biol.* 27 juillet 1912.
- Molinari et Fenaroli.** — Die doppelten Bindungen in der Formel der Cholesterine und Phytosterine. *Berichte d. d. Chemis. Gesellschaft*, 1908, 41, p., 2785-2794.
- Mulon.** — Evolution des corps osmophiles inclus dans les cellules à luteïne du cobaye. *Société de Biologie*, 1906.
- Sur une forme d'atrésie conjonctive des follicules ovariens chez le cobaye. *Ibid.*, 25 février 1908.
- Neumann et Hermann.** — Biologische Studien über die weibliche Keimdrüse. *Wiener Klin. Wochenschrift*, 23 mars 1911, 12, p. 412-417.
- Niskoubina (Mlle N. V.).** — *Recherches sur la morphologie et la fonction du corpsjaune de la grossesse.* Thèse de Nancy, 1909.
- Pflüger (E.)** — Über die Entstehung von Fett aus Eiweiss im Körper der Tiere. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 51, p. 277.

- Pribam (Hugo).** — Beitrag zur Kenntniss des Schicksals des Cholesterins und der Cholesterinester im tierischen Organismus. *Bioch. Zeitschr.*, 1906, t. I.
- Regaud et Policard.** — Phénomènes sécrétoires, formations ergatoplasmiques et participation du noyau à la sécrétion dans les cellules du corps jaune chez le hérisson *Société de Biologie*, 1911, p. 470.
- Redtenbacher.** — Ueber die Einwirkung der Salpetersäure auf Cholesterinsäure und Cholesterin. *Liebig's Annalen*, 1846, 57, p. 145-170.
- Rouzaud et Cabanis.** — Influence de la marche et du sommeil sur la cholestérinémie physiologique. *Société de Biologie*, 1^{er} mars 1913.
— Variations de la cholestérinémie au cours de la vaccination antityphoïque (vaccin polyvalent de Vincent). *Presse médicale*, 12 mars 1913, p. 197.
— Contribution à l'étude de la cholestérinémie physiologique. Influence de l'alimentation. *Société de Biologie*, 19 avril 1913, p. 813,
- Schlieper.** — Ueber die Einwirkung der Salpetersäure auf Cholsäure. *Liebig's Annalen*, 1846, 58, p. 375-379.
- Schrötter.** — *Monatshefte f. Chemie*, 1908, 29, p. 245, 395, 749.
- Schulze et Winterstein.** — Ueber das Verhalten des Cholesterins gegen das Licht. *Zeitsch. f. phys. Chem.* 1904, 43, p. 316-319; 1906, 48, p. 546-548.
- Soxhlet.** — Die gewichtsanalytische Bestimmung des MilCHFettes. *Dingler's Polytechnisches Journal*, 1879, p. 461.
- Tappeiner.** — Ueber die Einwirkung von saurem chromsauren Kali und Schwefelsäure auf Cholsäure. *Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften (Wien)* (Mathematisch-naturwissenschaftliche Classe), 1878, 77, p. 501-528.
- Thomas (R.)** — *Ueber Abhängigkeit der Absonderung und Zusammensetzung der Galle von der Nahrung*. Dissertation Strassbourg, 1890.

Unna et Golodetz. — Die Hautfett. *Bioch. Zeitsch.* 1909, 20, p. 469-503.

Weyl. — Ueber die Beziehungen des Cholestearins zu den Terpenen und Campherarten. *Arch. f. Anat., und Physiol.*, 1886, p. 184.

Widal, Weil et Laudat. — La lipémie des brightiques. *Semaine médicale*, 6 novembre 1912.

— Etude comparative du taux de la cholestérine libre et de ses éthers dans le sérum sanguin. *Société de Biologie* 26 avril 1913, p. 882.

Windaus. — Ueber die quantitative Bestimmung des Cholesterins und der Cholesterinester in einigen normalen und pathologischen Nieren. *Zeitsch. f. physiologische Chemie*, 1910, 65 p. 110-117.

— Uber Cholesterin. *Betrich der deutschen chemischen Gesellschaft*.

VI. — Mitteilung, 1906, 39 : Acide $C^{26}H^{42}O^3$, p. 2010. Acide $C^{26}H^{42}O^6$, p. 2013.

X. — Mitteilung, 1908, 41 : Acide $C^{27}H^{40}O^8$, p. 615. Acide $C^{28}H^{40}O^6$, p. 619.

XI. — Mitteilung, 1908, 41 : Acide $C^{28}H^{40}O^6$, p. 2558. Acide $C^{21}H^{30}O^8$, p. 2564.

XIV. — Mitteilung, 1912, 45 : Cétone $C^{26}H^{42}O$, p. 1317; Acide cétone $C^{24}H^{38}O^3$, p. 1318; Acide $C^{24}H^{38}O^6$, p. 1319; Acide $C^{23}H^{36}O^3$, p. 1319.

XV. — Mitteilung, 1912, 45 : Acide $C^{21}H^{30}O^8$, p. 2422. Formule de la cholestérine, p. 2423.

Wislicenus et Moldenhauer. — Ueber die Cholesterindibromiür. *Liebig's Annalen*, 1868, 146, p. 175.

Zulkowski. — Ueber einen neuen extractions apparat. *Dingler's polychimisches Journal*, 1873, p. 298.

